



HAL
open science

Étude des niveaux d'antibiorésistance chez les colibacilles agents de diarrhées néonatales chez le veau : état des lieux une dizaine d'années après la première étude réalisée dans l'Allier entre 2011 et 2013

Raphaël Quévy

► To cite this version:

Raphaël Quévy. Étude des niveaux d'antibiorésistance chez les colibacilles agents de diarrhées néonatales chez le veau : état des lieux une dizaine d'années après la première étude réalisée dans l'Allier entre 2011 et 2013. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04415224

HAL Id: dumas-04415224

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04415224v1>

Submitted on 24 Jan 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Année 2023

**ÉTUDE DES NIVEAUX D'ANTIBIORÉSISTANCE CHEZ LES
COLIBACILLES AGENTS DE DIARRHÉES NÉONATALES
CHEZ LE VEAU : ÉTAT DES LIEUX UNE DIZAINE
D'ANNÉES APRÈS LA PREMIÈRE ÉTUDE RÉALISÉE
DANS L'ALLIER ENTRE 2011 ET 2013**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 11 décembre 2023

par

Raphaël Francis Gilbert QUÉVY

sous la direction de

Yves MILLEMANN

JURY

| | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Président du jury : | M. Matthias KOHLHAUER | Professeur à l'EnvA |
| Directeur de thèse : | M. Yves MILLEMANN | Professeur à l'EnvA |
| Examinatrice : | Mme Bénédicte GRIMARD-BALLIF | Professeur à l'EnvA |
| Membre invité : | M. Jean-Yves THIERCY | Vétérinaire praticien |

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire

Version juillet 2023



Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

| | | | | |
|-----|-------------------|------------|---------------------------|-------|
| M | Adjou | Karim | Professeur | DPASP |
| M | Audigié | Fabrice | Professeur | DEPEC |
| M | Bellier | Sylvain | Professeur | DSBP |
| M | Blaga | Radu | Professeur | DSBP |
| M | Blot | Stéphane | Professeur | DEPEC |
| M | Boulouis | Henri-Jean | Professeur émérite | DSBP |
| Mme | Chahory | Sabine | Professeur | DEPEC |
| M | Chateau | Henry | Professeur | DSBP |
| Mme | Chetboul | Valerie | Professeur | DEPEC |
| Mme | Crevier-Denoix | Nathalie | Professeur | DSBP |
| M | Degueurce | Christophe | Professeur | DSBP |
| M | Denoix | Jean-Marie | Professeur | DEPEC |
| M | Desquilbet | Loïc | Professeur | DSBP |
| Mme | Dufour | Barbara | Professeur émérite | DPASP |
| M | Eloit | Marc | Professeur | DSBP |
| M | Fayolle | Pascal | Professeur émérite | DEPEC |
| M | Federighi | Michel | Professeur | DPASP |
| M | Fontbonne | Alain | Professeur | DEPEC |
| Mme | Gilbert | Caroline | Professeur | DSBP |
| M | Grandjean | Dominique | Professeur | DEPEC |
| Mme | Grimard-Balif | Bénédicte | Professeur | DPASP |
| Mme | Haddad-Hoang Xuan | Nadia | Professeur | DPASP |
| M | Jouvion | Gregory | Professeur | DSBP |
| M | Kohlhauer | Matthias | Professeur | DSBP |
| Mme | Le Poder | Sophie | Professeur | DSBP |
| Mme | Le Roux | Delfine | Maître de conférences HDR | DSBP |
| M | Manassero | Mathieu | Professeur | DEPEC |
| Mme | Maurey-Guéneq | Christelle | Professeur | DEPEC |
| M | Millemann | Yves | Professeur | DPASP |
| Mme | Pilot-Storck | Fanny | Professeur | DSBP |
| M | Pontier | Andrew | Professeur | DPASP |
| Mme | Risco-Castillo | Véronica | Maître de conférences HDR | DSBP |
| Mme | Rivière | Julie | Maître de conférences HDR | DPASP |
| Mme | Robert | Céline | Professeur | DSBP |
| M | Tiret | Laurent | Professeur | DSBP |
| M | Tissier | Renaud | Professeur | DSBP |
| M | Verwaerde | Patrick | Professeur | DEPEC |
| Mme | Viateau | Véronique | Professeur | DEPEC |

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

| | | | | |
|-----|-------------------|-------------|-------------------------------|-------|
| M | Amé | Pascal | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Barassin | Isabelle | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Barbarino | Alix | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Benckekroun | Ghita | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Bertoni | Lelia | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Bolnot | Francois | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Canonne-Guilbert | Morgane | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Chevallier | Lucie | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Cochet-Faivre | Noëlle | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Cordonnier-Lefort | Nathalie | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Coudry | Virginie | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Crepeaux | Guillemette | Maître de conférences | DSBP |
| M | Crozet | Guillaume | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | De Paula Reis | Aline | Maître de conférences | DPASP |
| M | Delsart | Maxime | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Denis | Marine | Ingénieur de recherche (DMV) | DPASP |
| M | Deshuillers | Pierre | Maître de conférences | DSBP |
| M | Gauthier | Michel | Maître de conférences associé | DPASP |
| Mme | Guérin | Virginie | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Guétin-Poirier | Valentine | Maître de conférences | DPASP |
| Mme | Jacquet | Sandrine | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| M | Kurtz | Maxime | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Lagrée | Anne-Claire | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Le Dudal | Marine | Ingénieur de recherche (DMV) | DSBP |
| Mme | Legrand | Chantal | Maître de conférences associé | DSBP |
| M | Mammeri | Mohamed | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Manguin | Estelle | Maître de conférences | DEPEC |
| Mme | Marnac | Genevieve | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Marotto | Stéphanie | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Maurice | Emeline | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Mespoules-Rivière | Céline | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Mîmet | Narjés | Maître de conférences | DPASP |
| M | Mortier | Jérémy | Maître de conférences associé | DEPEC |
| M | Nudelmann | Nicolas | Maître de conférences | DEPEC |
| M | Pignon | Charly | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| M | Polack | Bruno | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Quéré | Émilie | Ingénieur de recherche (DMV) | DEPEC |
| Mme | Ravary-Plumioën | Bérangère | Ingénieur de recherche (DMV) | DPASP |
| M | Reyes-Gomez | Eduard | Maître de conférences | DSBP |
| Mme | Rose | Hélène | Maître de conférences associé | DSBP |
| M | Tanquerel | Ludovic | Maître de conférences | DEPEC |

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, M. KOHLHAUER, Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté, dans un premier temps de participer à ce travail en temps qu'assesseur puis en présidant le jury de cette thèse, ainsi que pour votre réactivité à la mise en place de sa soutenance, mes sincères remerciements.

À M. MILLEMANN, Professeur à l'EnvA,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour nos échanges constructifs et bienveillants qui ont permis son aboutissement, ainsi que pour votre réactivité à sa correction, mes sincères remerciements.

À Mme GRIMARD-BALLIF, Professeure à l'EnvA,

Pour avoir accepté le rôle d'examinatrice, ainsi que pour votre rapidité à relire ce manuscrit et votre disponibilité afin que la soutenance ait lieu dans les plus brefs délais, mes sincères remerciements.

À Mr THIERCY, vétérinaire praticien à St-Désiré dans l'Allier,

Pour avoir dirigé cette étude sur le terrain, pour la confiance que vous m'avez accordé à la rédaction de ce travail, et votre aide par votre relecture, mes sincères remerciements.

Aux vétérinaires des cliniques de St-Désiré et de Cressanges,

Pour votre accueil lors de mes stages afin de rencontrer les éleveurs ayant participé à cette étude et pour l'ensemble des prélèvements que vous avez faits pour moi, mes sincères remerciements.

Aux autres vétérinaires de l'Allier ainsi qu'aux éleveurs ayant participé à l'étude,

Pour avoir pris le temps de réaliser des prélèvements et de remplir les différents questionnaires nécessaires à la réalisation de cette thèse, mes sincères remerciements.

Aux GDS 03,

Pour avoir financé l'ensemble de cette étude, mes sincères remerciements.

Au laboratoire Eurofins-Cœur de France,

Pour votre accueil lors de mon stage afin de participer aux manipulations nécessaires à l'obtention de mes résultats et pour avoir contribué à cette étude, mes sincères remerciements.

À ma femme,

Pour m'avoir soutenu tout au long de ce travail, redonné courage pour achever ce document. Pour nos échanges constructifs et la relecture minutieuse de mon manuscrit, un immense merci.

À mon père,

Pour tout le temps consacré, notamment à la synthèse de mes données sur Excel et à parfaire mes tournures de phrase. Pour tout le soutien émotionnel apporté, un immense merci.

À ma mère,

Pour son oreille attentive et ses paroles réconfortantes lors des passages difficiles ainsi que sa relecture minutieuse des différentes parties de mon manuscrit, un immense merci.

À mes patrons des cliniques de Formerie et Songeons,

Pour leur patience et leur confiance durant le long processus qu'a été la réalisation de cette thèse, un immense merci.

À mes frère et sœurs, ma famille et mes amis,

Pour vos implications proches ou lointaines dans ce long travail et votre écoute lorsque j'avais besoin d'aide sur ce sujet, un immense merci.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Liste des figures..... | 4 |
| Liste des tableaux | 6 |
| Liste des abréviations..... | 8 |
| Liste des annexes | 10 |
| Introduction | 11 |
| Première partie : bibliographie..... | 12 |
| 1 Les diarrhées néonatales chez le veau | 12 |
| 1.1 <i>Étiologie de la diarrhée chez le veau</i> | 12 |
| 1.1.1 Les causes virales | 12 |
| 1.1.1.1 Les Rotavirus | 13 |
| 1.1.1.2 Les Coronavirus | 15 |
| 1.1.1.3 Les Torovirus | 17 |
| 1.1.1.4 Autres virus possiblement impliqués | 18 |
| 1.1.2 Les causes parasitaires | 21 |
| 1.1.2.1 Cryptosporidium | 21 |
| 1.1.2.2 Les Coccidies | 22 |
| 1.1.2.3 Giardia spp | 23 |
| 1.1.3 Les causes bactériennes | 25 |
| 1.1.3.1 Escherichia coli | 25 |
| 1.1.3.2 Les salmonelles | 27 |
| 1.2 <i>Facteurs de risque d'importance lors de diarrhées néonatales</i> | 30 |
| 1.2.1 Facteurs à l'origine d'une immunité insuffisante des veaux | 30 |
| 1.2.1.1 Le vêlage | 30 |
| 1.2.1.2 La prise colostrale | 32 |
| 1.2.2 Facteurs augmentant la pression infectieuse | 34 |
| 1.2.2.1 Ambiance et hygiène du bâtiment | 34 |
| 1.2.2.2 Répartition des lots et densité animale | 35 |
| 1.3 <i>Traitements conventionnels des diarrhées néonatales</i> | 37 |
| 1.3.1 L'examen clinique du veau | 37 |
| 1.3.1.1 Déterminer le degré de déshydratation et d'acidose | 37 |
| 1.3.1.2 Autres symptômes à prendre en compte pour le choix du traitement | 40 |
| 1.3.2 Soigner par la fluidothérapie | 40 |
| 1.3.2.1 Choix de la voie d'administration..... | 40 |
| 1.3.2.2 Choix du fluide le plus adéquat | 41 |
| 1.3.3 Les traitements symptomatiques | 44 |
| 1.3.4 Utilisation de médicaments curatifs ciblant un pathogène | 45 |
| 1.3.4.1 Mise en évidence des agents pathogènes | 45 |
| 1.3.4.2 Traitements spécifiques | 46 |
| 2 L'antibiothérapie et la notion d'antibiorésistance : focus sur le cas des <i>E. coli</i> chez le veau nouveau-né..... | 48 |
| 2.1 <i>Origine et support de l'antibiorésistance</i> | 48 |
| 2.1.1 Le contact répété aux antibiotiques | 48 |
| 2.1.1.1 Rappel sur les différents modes d'action des antibiotiques | 48 |
| 2.1.1.2 Évolution de l'utilisation des antibiotiques | 50 |
| 2.1.2 La résistance bactérienne | 52 |
| 2.1.2.1 Les différents types de résistance aux antibiotiques | 52 |
| 2.1.2.2 Les mécanismes de résistance | 53 |
| 2.1.3 Support de l'antibiorésistance, communication bactérienne et transfert horizontal de gènes | 54 |
| 2.1.4 Les problématiques engendrées par l'antibiorésistance | 56 |
| 2.1.4.1 Un réel danger pour la médecine humaine | 56 |
| 2.1.4.2 Le traitement des maladies bactériennes en élevage | 56 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1.5 Mettre en évidence les résistances bactériennes pour mieux traiter | 57 |
| 2.1.5.1 Par diffusion en milieu gélifié | 57 |
| 2.1.5.2 Par dilution en milieu liquide | 59 |
| 2.2 Les mesures mises en place pour lutter contre l'antibiorésistance | 61 |
| 2.2.1 À l'échelle mondiale..... | 61 |
| 2.2.2 À l'échelle Européenne..... | 62 |
| 2.2.3 À l'échelle nationale : les plans EcoAntibio..... | 63 |
| 2.2.3.1 Le plan EcoAntibio 1 | 63 |
| 2.2.3.2 Le plan EcoAntibio 2 | 64 |
| 2.3 État des lieux de l'antibiorésistance en France chez la bactérie <i>E. coli</i> responsable de diarrhées chez le veau nouveau-né | 66 |
| 2.3.1 Focus sur les taux de résistance d' <i>E. coli</i> responsable d'entérite néonatale | 66 |
| 2.3.2 Évolution des taux de résistance depuis les débuts du Résapath | 67 |
| 3 Les alternatives aux antibiotiques dans ce contexte d'antibiorésistance | 70 |
| 3.1 La phytothérapie et l'aromathérapie..... | 70 |
| 3.1.1 Fondements et principes | 70 |
| 3.1.2 Le phytogramme..... | 71 |
| 3.1.3 Application de la phytothérapie et de l'aromathérapie lors d'entérite néonatale | 72 |
| 3.2 La phagothérapie | 74 |
| 3.2.1 Description des bactériophages..... | 74 |
| 3.2.2 Présentation de la phagothérapie et mode d'action..... | 75 |
| 3.2.3 Utilisation possible chez les bovins..... | 76 |
| 3.3 Les peptides de défense de l'hôte | 78 |
| 3.3.1 Description et classification | 78 |
| 3.3.2 Mode d'action | 78 |
| 3.3.3 Exemple de la lactoferrine | 78 |
| 3.4 Quorum « sensing » et « quorum quenching » | 81 |
| Conclusion..... | 82 |
| Deuxième partie : étude expérimentale | 83 |
| 1 Introduction..... | 83 |
| 2 Matériels et méthodes..... | 84 |
| 2.1 Choix des cliniques préleveuses..... | 84 |
| 2.2 Choix des élevages inclus dans l'étude et des veaux prélevés | 84 |
| 2.2.1 Périodes de prélèvements | 84 |
| 2.2.2 Sélection des élevages et des veaux..... | 85 |
| 2.2.2.1 Groupe d'étude des veaux malades..... | 85 |
| 2.2.2.2 Groupe d'étude des veaux témoins..... | 85 |
| 2.3 Prélèvements réalisés | 86 |
| 2.3.1 Types de prélèvements réalisés | 86 |
| 2.3.2 Nombre de prélèvements réalisés | 86 |
| 2.4 Méthode de dosage des IgG1 présents dans le sang des veaux..... | 87 |
| 2.5 Analyses bactériologiques sur les selles des veaux | 88 |
| 2.5.1 Dénombrement bactérien | 88 |
| 2.5.2 Identification des souches bactériennes | 90 |
| 2.5.3 Typage des souches d' <i>E. coli</i> | 90 |
| 2.5.4 Réalisation d'antibiogrammes..... | 90 |
| 2.6 Questionnaires | 92 |
| 2.6.1 Le questionnaire éleveur | 92 |
| 2.6.2 Les questionnaires vétérinaires | 93 |
| 2.7 Analyses statistique | 94 |
| 3 Résultats..... | 95 |
| 3.1 Quelques données sur les prélèvements effectués | 95 |
| 3.1.1 Évolution du nombre d'éleveurs encore en activité depuis 2013 | 95 |
| 3.1.2 Prélèvements réalisés par cabinet..... | 96 |
| 3.1.3 Inclusion des prélèvements dans l'étude | 97 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 3.2 | <i>Analyse des réponses aux différents questionnaires</i> | 98 |
| 3.2.1 | Questionnaires éleveurs | 98 |
| 3.2.1.1 | Quantification du taux de réponse au questionnaire | 98 |
| 3.2.1.2 | Analyse des réponses apportées par les éleveurs | 98 |
| 3.2.2 | Questionnaires vétérinaires | 101 |
| 3.2.2.1 | Fiche commémorative des veaux prélevés | 101 |
| 3.2.2.2 | Questionnaire sur les pratiques vétérinaires | 101 |
| 3.3 | <i>Prélèvements sanguins et dosage des IgG1</i> | 102 |
| 3.3.1 | Valeurs obtenues et analyse | 102 |
| 3.3.2 | Comparaison des valeurs obtenues aux seuils de référence afin d'évaluer la qualité du transfert colostrale | 103 |
| 3.3.3 | Comparaison avec les valeurs obtenues en 2013 | 104 |
| 3.4 | <i>Prélèvements de selle et recherche d'Escherichia coli</i> | 105 |
| 3.4.1 | Dénombrement bactérien | 105 |
| 3.4.1.1 | Concentration des prélèvements en E. coli | 105 |
| 3.4.1.2 | Comptage du nombre de souches d'E. coli isolées par veau | 106 |
| 3.4.2 | Typage des différentes souches d'E. coli | 106 |
| 3.5 | <i>Résistances aux antibiotiques des E. coli isolées et comparaison avec les valeurs obtenues en 2013</i> | 108 |
| 3.5.1 | Taux de résistance global | 108 |
| 3.5.1.1 | Valeurs calculées pour chaque antibiotique | 108 |
| 3.5.1.2 | Comparaison aux valeurs de 2013 | 110 |
| 3.5.1.3 | Comparaison aux valeurs nationales de l'Anses | 111 |
| 3.5.2 | Différence de taux de résistance entre veaux malades et veaux témoins | 112 |
| 3.5.2.1 | Valeurs obtenues sur la période 2020/2022 | 112 |
| 3.5.2.2 | Comparaison aux valeurs de 2013 | 113 |
| 3.5.3 | Corrélation entre facteur de virulence et gène de résistance | 115 |
| 4 | Discussion | 117 |
| 4.1 | <i>Matériels et méthodes</i> | 117 |
| 4.1.1 | Vétérinaires préleveurs et choix des élevages à prélever | 117 |
| 4.1.2 | Méthodes d'analyse | 118 |
| 4.1.2.1 | Dosage des anticorps sanguins | 118 |
| 4.1.2.2 | Bactériologie | 118 |
| 4.2 | <i>Résultats</i> | 119 |
| 4.2.1 | Réponses aux questionnaires et analyse des résultats | 119 |
| 4.2.2 | Prélèvements sanguins et mesures des anticorps colostraux | 120 |
| 4.2.2.1 | Valeurs obtenues | 120 |
| 4.2.2.2 | Comparaison avec les résultats de 2013 et corrélation aux questionnaires | 121 |
| 4.2.3 | Culture, dénombrement et typage des E. coli | 121 |
| 4.2.3.1 | Isolement de la bactérie et typage | 121 |
| 4.2.3.2 | Dénombrement | 122 |
| 4.2.4 | Antibiorésistance des souches isolées | 122 |
| | Conclusion | 123 |
| | Liste des références bibliographiques | 124 |
| | Annexes | 132 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Représentation artistique d'une particule de Rotavirus d'après Angel et Franco (2021). | 13 |
| Figure 2 : Représentation schématique d'un Betacoronavirus d'après Colina et al. (2021)..... | 15 |
| Figure 3 : Cycle parasitaire de <i>Cryptosporidium parvum</i> (Ehsan, 2015) | 22 |
| Figure 4 : Pourcentage de veaux présentant des oocystes de <i>Giardia spp</i> , <i>Cryptosporidium spp</i> et <i>Eimeria spp</i> en fonction de leur âge (Gilhuber et al. 2014) | 24 |
| Figure 5 : Représentation schématique de la structure bactérienne d' <i>Escherichia coli</i> (schéma personnel) | 26 |
| Figure 6 : Comparaison des taux des composants majeurs du colostrum et du lait chez les bovins selon Abdou et al. (2012) | 32 |
| Figure 7 : Composition de la fraction protéique du colostrum selon Abdou <i>et al.</i> (2012) | 33 |
| Figure 8 : Arbre décisionnel pour la mise en place de la fluidothérapie optimale en fonction des signes cliniques exprimés par le veau, adaptée de Constable et al. (2021) | 43 |
| Figure 9 : Mode et site d'action des différentes familles d'antibiotiques utilisées en médecine vétérinaire rurale (schéma personnel) | 48 |
| Figure 10 : Évolution de l'utilisation des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques, exprimée sous la forme d'ALEA en fonction des différentes voies d'administration, adaptée de Sanders et al. (2017) | 51 |
| Figure 11 : Les différents mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques, adaptée de Mahizan et al. (2019)..... | 53 |
| Figure 12 : Schéma illustrant les différents mécanismes connus de transfert horizontal de gènes, traduite de Université de pharmacie Constantine (2017) | 55 |
| Figure 13 : A gauche, exemple d'antibiogramme en milieu gélosé. A droite, exemple d'une droite de concordance pour un antibiotique donné, adaptée de Jehl et al. (2015) | 57 |
| Figure 14 : Antibiogramme caractéristique d'une souche d' <i>E. coli</i> , productrice de bêtalactamases à spectre étendu en forme de « bouchon de champagne » (Cherkaoui et al. 2014) | 58 |
| Figure 15 : Exemple de dilution en milieu liquide, à gauche par macrodilution et à droite par microdilution, issue de Jehl et al. (2015)..... | 59 |
| Figure 16 : Pourcentage de sensibilité de la bactérie <i>E. coli</i> à l'origine de pathologies digestives chez le jeune veau aux différentes molécules antibiotiques testées. (N= 3681), issue du bilan du Résapath (2019)..... | 67 |
| Figure 17 : Évolution entre 2006 et 2020 des proportions de souches d' <i>E. coli</i> non sensibles à sept antibiotiques usuels chez les bovins, issue du bilan du Résapath (2020) | 68 |

| | |
|--|-----|
| Figure 18 : Évolution entre 2006 et 2020 des proportions d' <i>E. coli</i> à gauche non sensibles au ceftiofur et à droite non sensibles aux fluoroquinolones chez les bovins, issue du bilan du Résapath (2020) | 68 |
| Figure 19 : Évolution entre 2011 et 2020 des souches d' <i>E. coli</i> a) pan-sensibles et b) pan-résistantes, issue du bilan du Résapath (2020) | 69 |
| Figure 20 : Schéma explicatif des cycles virulents (à gauche) et lysogéniques (à droite) des bactériophages, issue de Ducrot et al. (2018) | 75 |
| Figure 21: Nombre de prélèvements en fonction du mois de l'étude et du statut du veau..... | 84 |
| Figure 22 : Représentation schématique de l'ensemble des manipulations réalisées lors de l'examen bactériologique des selles de veaux (Lacroute, 2014) | 89 |
| Figure 23 : Schéma d'un antibiogramme type pour rechercher les résistances d'une entérobactérie, d'après Lacroute (2014) | 91 |
| Figure 24 : Pour chaque cabinet ayant participé à l'étude, comparaison du nombre d'éleveurs encore actifs et ceux ayant arrêté leur activité depuis 2013 | 95 |
| Figure 25 : Aperçu du nombre d'éleveurs ayant cessé leur activité entre la première (2011-2013) et la seconde période de prélèvements (2020-2022) dans les clientèles des cabinets vétérinaires ayant participé aux deux études..... | 96 |
| Figure 26 : Pourcentage d'éleveurs ayant effectué les modifications légendées dans leur élevage à la suite de l'étude de Mlle Lacroute entre 2011 et 2013, avec distinction entre élevages classés témoins/malades | 99 |
| Figure 27 : Répartition en pourcentage des réponses apportées par les éleveurs concernant l'arrêt d'utilisation des antibiotiques critiques | 100 |
| Figure 28 : Comparaison des taux d'IgG sanguin par fourchette de 5 g/L entre veaux témoins et veaux malades | 102 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau 1 : Tableau récapitulatif des principaux agents viraux à l'origine de diarrhées néonatales chez le veau..... | 20 |
| Tableau 2 : Tableau récapitulatif des principaux agents parasitaires à l'origine de diarrhées néonatales chez le veau..... | 24 |
| Tableau 3 : Tableau récapitulatif des principaux agents bactériens à l'origine de diarrhées néonatales chez le veau..... | 29 |
| Tableau 4 : Estimation du taux de déshydratation chez le veau diarrhéique en fonction de 4 paramètres, modifié de Heller et Chigerwe (2018)..... | 38 |
| Tableau 5 : Grille d'évaluation de l'acidose et du déficit en base selon les signes cliniques présentés par le veau selon l'étude de Dillane <i>et al.</i> (2020)..... | 39 |
| Tableau 6 : Quantification du nombre de veaux prélevés dans chaque élevage..... | 87 |
| Tableau 7 : Nombre de prélèvements réalisés par cabinet et par saison de vêlage..... | 97 |
| Tableau 8 : Taux de réponse au questionnaire éleveurs en fonction du statut du veau..... | 98 |
| Tableau 9 : Répartition du nombre de fiches commémoratives reçues par rapport au nombre de veaux prélevés pour chaque cabinet ayant envoyé des fiches commémoratives..... | 101 |
| Tableau 10 : Répartition du nombre de veaux témoins et malades par rapport au seuil de 10 g/L d'IgG sanguin..... | 103 |
| Tableau 11 : Répartition du nombre de veaux témoins et malades par rapport au seuil de 15 g/L d'IgG sanguin..... | 104 |
| Tableau 12 : Répartition des souches d' <i>E. coli</i> par type en fonction du statut du veau et de l'année de prélèvement..... | 106 |
| Tableau 13 : Tableau comparatif des souches d' <i>E. coli</i> par type en fonction du statut du veau et de la période d'étude..... | 107 |
| Tableau 14 : Pourcentage de résistance aux antibiotiques de l'ensemble des souches d' <i>E. coli</i> isolées durant notre étude..... | 109 |
| Tableau 15 : Comparaison des taux de résistance globaux aux différentes molécules antibiotiques fréquemment utilisées en médecine vétérinaire entre 2013 et 2022..... | 110 |
| Tableau 16 : Comparaison des taux de résistance globaux aux différentes molécules antibiotiques fréquemment utilisées en médecine vétérinaire entre notre étude et les résultats publiés par l'Anses en 2021..... | 111 |
| Tableau 17 : Comparaison des taux de résistance aux différents antibiotiques des souches d' <i>E. coli</i> identifiées chez les veaux sains d'une part et malades d'autre part..... | 113 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 18 : Comparaison des taux de résistance aux différents antibiotiques des souches d' <i>E. coli</i> entre 2013 et 2022 selon le statut malade ou témoin des veaux prélevés | 114 |
| Tableau 19: Comparaison des taux de résistance aux principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire en fonction de la présence ou non du gène de virulence CS31A chez les souches d' <i>E. coli</i> de notre étude..... | 115 |
| Tableau 20 : Comparaison des taux de résistance aux principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire en fonction de la présence ou non du gène de virulence CS31A chez les souches d' <i>E. coli</i> et du statut du veau..... | 116 |

Liste des abréviations

°C : Degré Celsius

µL : microlitre

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AIC : Antibiotique d'Importance Critique

AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdien

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALEA : Animal Level of Exposure to Antimicrobials

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament Vétérinaire

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

API : Appareils et Procédés d'Identification

ARN : Acide RiboNucléique

BACA : Bilan Alimentaire Cation-Anion

BCoV : Bovine CoronaViruses

BLSE : BétaLactamase à Spectre Etendue

BVD : Bovine Viral Disease

BVDV : Bovine Viral Disease Viruses

Ca²⁺ : Ion calcium

CA-SFM : Comité Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

COFRAC : Comité Français d'Accréditation

dL : décilitre

EAEC : *Escherichia coli* entéro-agrégatif

ECDC : European Center for Disease prevention and Control

EFSA : European Food and Safety Authority

EHEC : *Escherichia coli* entérohémorragique

EIEC : *Escherichia coli* entéro-invasif

EMA : European Medicine Agency

ENVA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

EPEC : *Escherichia coli* entéro-pathogène

ETEC : *Escherichia coli* entéro-toxinogène

F : Fimbriae

FAO : Food and Agriculture Organisation

FDA : Food and Drugs Administration

g : gramme

GDS : Groupement de Défense Sanitaire

GMQ : Gain Moyen Quotidien

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

GTV : Groupement Technique Vétérinaire

h : heure

HE : Hémagglutinine-Estérase

Ig : Immunoglobuline

IGF : Insuline like Growth Factor

j : jour
JNGTV : Journée Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires
kb : kilobase
kDa : kiloDalton
kg : kilogramme
L : Litre
LMR : Limite Maximale de Résidus
m² : mètre carré
MB : Megabase (1 million de nucléotides)
mg : milligramme
min : minute
mL : millilitre
Mlle : Mademoiselle
mm : millimètre
mmol : millimole
NaCl : Chlorure de Sodium
NaHCO₃ : Bicarbonate de Sodium
NK : Natural Killer
nm : nanomètre
NSP : NonStructural Protein
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OMSA : Organisation Mondiale de la Santé Animale
OPG : Œufs Par Gramme
PCR : Polymerase Chain Reaction
pH : potentiel Hydrogène
PV : Poids vif
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
Résabo : Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes bovines
Résapath : Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales
s : seconde
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SPI : Salmonella pathogenicity islands
STEC : *Escherichia coli* producteur de Shiga toxine
UE : Union Européenne
USA : United States of America
UV : Ultra-Violet
VP : Viral Protein

Liste des annexes

| | |
|--|-----|
| Annexe 1 : Exemple de fiche commémorative veau remplie par les vétérinaires | 132 |
| Annexe 2 : Questionnaire éleveur sur les pratiques d'élevages | 138 |
| Annexe 3 : Questionnaire vétérinaire de recensement des méthodes de traitement..... | 142 |
| Annexe 4 : Extrait de la table de données Excel pour la synthèse des résistances des différentes bactéries prélevées | 143 |

Introduction

Pour tout élevage bovin allaitant, la gestion des veaux et notamment de leur santé est primordiale (Tamrat *et al.*, 2020). En effet, la pérennité d'un élevage ainsi que les revenus de l'éleveur vont dépendre principalement de la bonne santé et de la croissance des veaux. De ce fait, une grande partie des femelles assurera le renouvellement du troupeau, tandis que le reste et les mâles seront vendus pour permettre à l'éleveur de vivre.

Ainsi, gérer au mieux la santé des veaux dès la naissance apparaît comme l'un des enjeux les plus importants de la filière bovin viande. De ce fait, les entérites néonatales, c'est-à-dire celle survenant avant l'âge d'un mois, représentent la plus grande menace pour cette filière. En effet, d'après Cho et Yoon (2014), parmi l'ensemble des veaux décédant avant sevrage, la moitié de ces pertes est imputée aux entérites néonatales. Par ailleurs, les veaux qui ont survécu présentent une baisse irrécupérable de leur GMQ et ont plus de risques de déclarer d'autres maladies (Gulliksen *et al.*, 2009). Ainsi, selon Windeyer *et al.* (2014), la perte économique annuelle liée aux entérites néonatales est estimée à 33,46 \$ par veau, ce qui est loin d'être négligeable.

Le vétérinaire a un rôle clef à jouer dans la lutte contre cette affection, car son étiologie est plurifactorielle et il convient d'identifier précocement les germes à l'origine de l'épizootie afin d'apporter les traitements adéquats au plus vite. Cependant, les veaux souffrant d'entérites néonatales ont longtemps été traités systématiquement avec des antibiotiques, car on observait régulièrement l'implication de bactéries lors de telles affections. Or, dans le contexte actuel où l'antibiorésistance est au centre de tous les débats et représente l'enjeu sanitaire numéro un du XXI^{ème} siècle (Uddin *et al.*, 2021), l'utilisation de ces molécules de manière systématique est remise en cause et le recours aux méthodes préventives, telles que la vaccination ou encore l'utilisation de médecines alternatives comme la phytothérapie ou encore la phagothérapie, est encouragé. En effet, il convient de tout faire pour limiter le développement de résistance aux antibiotiques chez les animaux afin d'éviter leur dissémination et leur propagation à l'Homme (Bengtsson et Greko, 2014).

Première partie : bibliographie

1 Les diarrhées néonatales chez le veau

Les diarrhées néonatales chez le veau représentent un enjeu majeur pour les élevages bovins, que ce soit pour les élevages laitiers ou allaitants, puisqu'ils entraînent de fortes pertes économiques et une baisse de productivité non négligeable (Cho et Yoon, 2014 ; Foster et Smith, 2009). Selon Doré et al. (2019), les entérites néonatales sont la première cause de mortalité des veaux en élevage bovin laitier. Pour bien comprendre la problématique des diarrhées néonatales, il est important de s'intéresser aux multiples agents à l'origine de ces entérites, de déceler les différents facteurs de risque qui favorisent l'apparition et la dissémination d'épizooties de diarrhées afin de pouvoir les maîtriser. Enfin, il convient de réfléchir aux traitements les plus adéquats afin de donner aux veaux les meilleures chances de guérir.

1.1 Étiologie de la diarrhée chez le veau

Les diarrhées chez le veau peuvent être engendrées par de nombreux agents pathogènes. En effet, plusieurs agents viraux, bactériens et parasitaires ont été identifiés au fil des décennies comme étant à l'origine d'infections du tractus digestif chez le veau nouveau-né (Cho et Yoon, 2014). On ne dénombre pas moins de 14 agents pathogènes pouvant induire des diarrhées chez le veau de moins d'un mois.

Par ailleurs, il est difficile d'expliquer précisément l'impact spécifique de chaque agent pathogène sur le tube digestif lors de pathologie digestive néonatale, car ceux-ci sont rarement isolés seuls lors d'entérite. Dans leur étude, Cho et al. (2013) montrent qu'avec 11 pathogènes recherchés à l'origine d'entérites néonatales, une association d'un ou plusieurs pathogènes est présente dans 55 % des prélèvements de selles de veau souffrant de diarrhée contre seulement 3 % chez les veaux sains. Cela tend à être confirmé par d'autres études qui retrouvent aussi une association d'agents pathogènes à l'origine des diarrhées chez le veau nouveau-né (Quillet *et al.*, 2006 ; Schelcher, 2008a). Nous décrivons dans cette partie les agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés lors d'entérites néonatales, et dont nous sommes sûrs qu'ils jouent un rôle dans la pathologie digestive du jeune veau, les autres ne seront que cités.

1.1.1 Les causes virales

Depuis longtemps les virus sont connus pour être impliqués dans les diarrhées néonatales. Les premiers mis en évidence ont été les Rotavirus puis les Coronavirus qui sont d'ailleurs les principaux virus engendrant des entérites chez le veau nouveau-né (Gomez et Weese, 2017 ; Heller et Chigerwe, 2018). Mais depuis peu, avec le développement des techniques de détection par PCR, de nombreux virus ont été référencés comme étant potentiellement des agents de diarrhées néonatales. C'est le cas notamment des Torovirus dont nous détaillerons les caractéristiques plus loin. Les autres virus, quant à eux, seront juste cités en fin de partie, car ils sont soit peu isolés lors de diarrhées, soit nous manquons de données à leur sujet (Cho et Yoon, 2014).

1.1.1.1 Les Rotavirus

1.1.1.1.1 Structure et composition

Les Rotavirus ont été décrits pour la première fois en 1969 par Mebus et al. (1969) et furent initialement nommés reo-like virus. C'est seulement en 1974 que leur sera attribué le nom de Rotavirus du fait de leur morphologie (**figure 1**). Ces virus appartiennent à la famille des Reoviridae, ils mesurent 65-70 nm de diamètre. Les Rotavirus sont des virus nus, de forme icosaédrique composés de 32 capsomères contenant 11 segments d'ARN bicaténaires bien protégés par une capsidie composée de 3 couches (interne, intermédiaire et externe). Le virus est composé de différentes protéines ayant chacune un rôle bien spécifique (Angel et Franco, 2021 ; Dhama *et al.*, 2009) :

- Des protéines structurales (VP1, VP2 et VP3) situées dans le noyau. Elles jouent un rôle majeur dans la transcription virale.
 - VP1 est une ARN polymérase
 - VP2 est une protéine nécessaire au bon fonctionnement de VP1 et qui forme la capsidie interne
 - VP3 forme un complexe avec VP1 et joue un rôle important dans la transcription
- Une protéine (VP6) composant la capsidie intermédiaire. C'est un antigène spécifique commun à tous les Rotavirus.
- Des protéines (VP4 et VP7) formant la capsidie externe. Elles permettent au virus de se fixer aux cellules hôtes. Les animaux infectés produisent des anticorps dirigés contre ces protéines afin de neutraliser ce pathogène, cela permettant leur immunisation.
- Des protéines non structurales (NSP) :
 - NSP3 joue un rôle majeur dans la traduction des ARN viraux
 - NSP4 fonctionne comme une entérotoxine virale et est un facteur de virulence. En effet, elle engendre une augmentation de la concentration intracellulaire en Ca^{2+} et va venir perturber l'homéostasie de la cellule hôte.

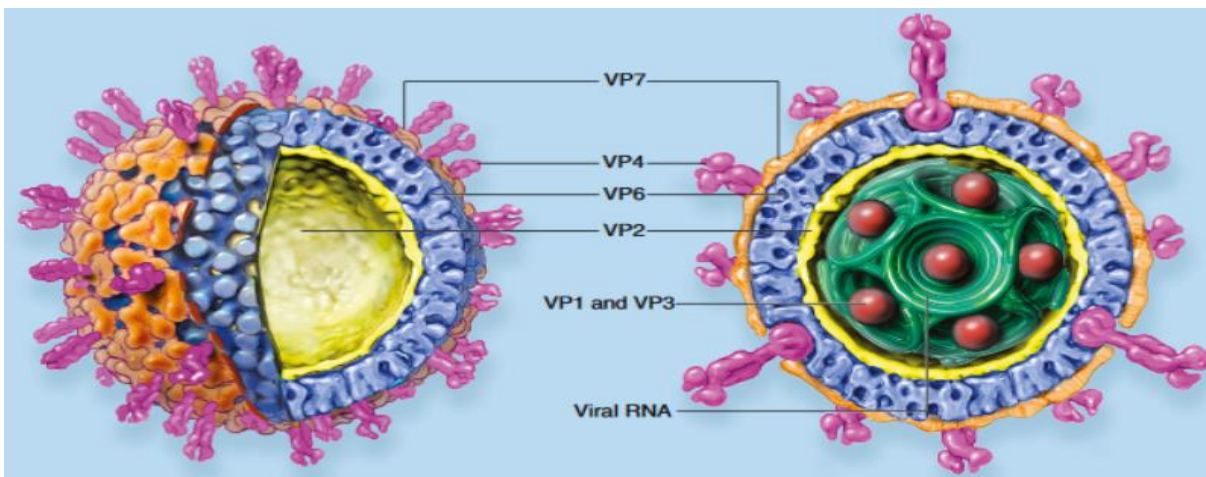


Figure 1 : Représentation artistique d'une particule de Rotavirus d'après Angel et Franco (2021)

Par ailleurs, les spécificités antigéniques des Rotavirus ont été évaluées et ont permis de les classer en groupes, sous-groupes et génotypes. Les réponses immunitaires aux Rotavirus sont essentiellement spécifiques du génotype. La spécificité de groupe et de sous-groupe des virus est conférée par la protéine VP6, qui différencie les Rotavirus en 7 groupes (A à G) et en deux sous-groupes (I et II). Chez les bovins on retrouvera principalement des Rotavirus du groupe A et plus rarement du groupe B (Cho et Yoon, 2014 ; Dhama *et al.*, 2009).

Les différents génotypes des Rotavirus du groupe A sont définis à partir des gènes codant 2 protéines :

- Les gènes codant VP7 (19 génotypes G)
- Les gènes codant VP4 (27 génotypes P)

Les génotypes les plus fréquemment rencontrés chez les bovins sont les génotypes G6 et G10 pour VP7 (Cho et Yoon, 2014) ainsi que P5 et P11 pour VP4 (Millemann et Belbis, 2011). Les Rotavirus sont, pour la plupart, spécifiques d'une espèce animale. Ils présentent une diversité génétique considérable en raison des réarrangements géniques et de la possibilité d'échanges de segments entre les virus des différents génotypes.

Ces virus sont ubiquitaires et présentent par ailleurs un caractère zoonotique. En effet, les génotypes G6, G8, G10 et P5, P11, P15, P21 sont d'importance épidémiologique en médecine humaine (Millemann et Belbis, 2011).

1.1.1.1.2 Pathogénie

La contamination se fait principalement via un cycle oro-fécal. Une fois ingérés par le veau, les Rotavirus vont avoir un tropisme particulier pour les cellules épithéliales de l'intestin grêle du veau (notamment les entérocytes). Ils vont envahir leur cytoplasme pour s'y répliquer (Dhama *et al.*, 2009). Le mécanisme d'entrée du virus dans la cellule n'est pas connu exactement, mais les principales hypothèses retenues sont un recours à l'endocytose ou une entrée directe du virus dans la cellule (Suzuki, 2019). Pour pouvoir coloniser les cellules épithéliales intestinales, le virus a besoin que sa capsid soit clivée et éliminée. Ce processus est facilité par les protéases intestinales. Les premières cellules infectées sont les cellules épithéliales du duodénum. Celles-ci vont, après réplication du virus, libérer un nombre important de virions dans l'intestin qui vont migrer et s'attaquer aux entérocytes des parties médianes et distales de l'intestin grêle (Dhama *et al.*, 2009). Au fur et à mesure que la multiplication virale progresse, les entérocytes matures sont détruits laissant la place aux cellules immatures des cryptes qui vont alors constituer la majeure partie de la muqueuse intestinale. Ces cellules, de forme cuboïde, ne sont pas capables de réaliser certaines fonctions des entérocytes matures telles que l'absorption d'eau, le transport du sodium couplé au glucose ou encore la sécrétion de lactate. Par ailleurs, ces cellules gardent leurs activités sécrétoires (Foster et Smith, 2009). Cela va créer un changement soudain du rapport d'absorption et de sécrétion, et entraîner une accumulation de liquide dans la lumière intestinale. Cela va aussi conduire à une diminution des concentrations de bicarbonate, sodium, potassium, chlorure et d'eau pouvant conduire à une acidose. Tous ces facteurs, combinés aux réactions inflammatoires de l'épithélium intestinal, vont contribuer à l'hypermobilité intestinale qui génère des épisodes diarrhéiques chez les jeunes veaux.

Le Rotavirus bovin cause généralement des entérites néonatales chez les veaux de moins de 3 semaines. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques. Typiquement, on va retrouver une diarrhée jaune pâle, non sanglante et abondante, contenant souvent de grandes quantités de mucus. La diarrhée est habituellement présente 4 à 8 jours (Gomez et Weese, 2017).

1.1.1.2 Les Coronavirus

1.1.1.2.1 Structure et composition

C'est en 1973 qu'un virus de type Coronavirus est identifié pour la première fois comme agent de diarrhées néonatales (Mebus *et al.*, 1973). Le Coronavirus bovin appartient à la famille des Coronaviridae, et au genre Betacoronavirus. C'est un virus de grande taille (environ 120 nm) de forme assez pléiomorphe (**figure 2**), mais à tendance arrondie à ARN monocaténaire enveloppé donc moins résistant que les Rotavirus dans le milieu extérieur (Colina *et al.*, 2021).

Plusieurs souches sont à distinguer en fonction du tropisme du virus et de la pathologie qu'il entraîne (Colina *et al.*, 2021 ; Foster et Smith, 2009) :

- Bovine Respiratory Coronavirus (BRCoV) qui engendre des pneumonies chez le jeune.
 - Bovine Enteritis Coronavirus (BECoV) qui engendre des atteintes digestives.
- On en distingue deux selon l'âge des animaux qu'il infecte
- BCoV-Calf Diarrhea : à l'origine de diarrhées néonatales.
 - BCoV-Winter Dysentery : à l'origine de la dysenterie hivernale chez l'adulte.

Toutes ces souches appartiennent au même sérotype. Ici nous ne nous intéressons qu'au Coronavirus à l'origine des entérites néonatales du veau (Millemann et Belbis, 2011).

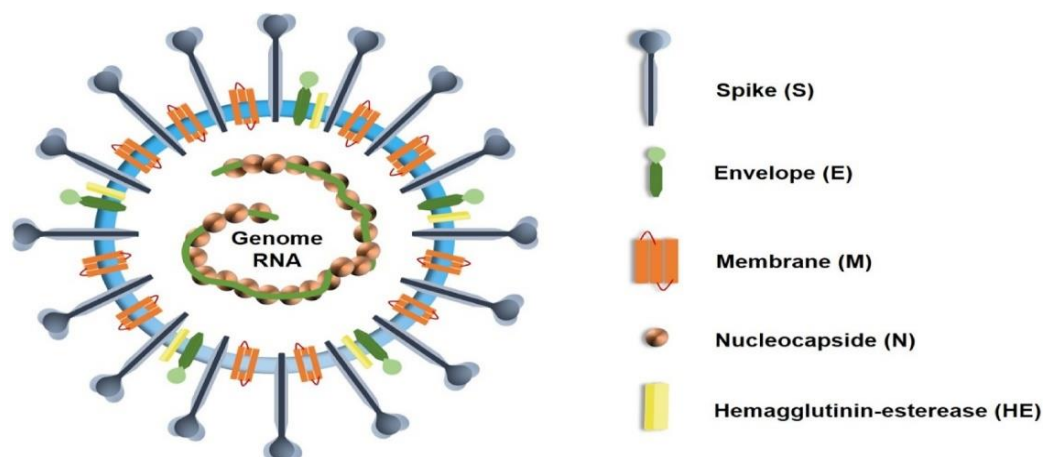


Figure 2 : Représentation schématique d'un Betacoronavirus d'après Colina *et al.* (2021)

Le Coronavirus bovin est composé de quatre protéines structurelles majeures :

La protéine N ou protéine nucléocapsidique : elle a un poids moléculaire de 50-52 kDa et peut former des trimères par formation de pont disulfure dans des conditions non réductrices. C'est la protéine la plus abondante du virus, elle représente 84 % de l'ensemble des protéines du virus (Clark, 1993). Les protéines N sont associées à l'ARN pour former une longue chaîne, flexible et hélicoïde, et stabiliser le génome du virus.

La protéine M : c'est une glycoprotéine. Elle forme la membrane du virus. Elle présente 3 domaines bien particuliers (Clark, 1993) :

- Un domaine hydrophile aminoterminal qui se trouve à l'extérieur de l'enveloppe du virus et qui est composé de la portion glucidique de la glycoprotéine.
- Un domaine central formé de trois hélices alpha hydrophobes traversant la bicouche lipidique.
- Un domaine carboxy-terminal qui se trouve à la surface interne de l'enveloppe virale et interagit avec la nucléocapside.

La protéine S ou spike : on la retrouve sous deux formes, soit comme un précurseur de 190 kDa, soit comme deux produits de clivage d'environ 100 kDa chacun (Clark, 1993). La protéine S a deux fonctions importantes :

- Se lier au récepteur des cellules hôtes lors de l'initiation de l'infection.
- Intervenir dans les événements de fusion membranaire : au début de l'infection, elle induit la fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane cellulaire et plus tard dans l'infection, elle induit la fusion de cellules entre elles afin de favoriser sa propagation en formant des syncyti. Le clivage de la protéine S est nécessaire pour l'activation de son activité de fusion cellulaire, qui est médiée par la sous-unité 2S.

Cette protéine est reconnue par le système immunitaire et enclenche le processus de défense de l'hôte (Cho et Yoon, 2014). En effet, l'existence d'anticorps monoclonaux dirigés contre cette protéine a été observée.

L'hémagglutinine-estérase (HE) : c'est un dimère composé de deux glycoprotéines reliées entre elles par des ponts disulfures. Le Coronavirus bovin induit à la fois une hémagglutination et une hémadsorption. Comme pour la protéine S, la glycoprotéine HE sert à la liaison du virus à son hôte (Cho et Yoon, 2014). Elle est aussi repérée par le système immunitaire et sert de déclencheur du processus de défense de l'hôte.

Le génome du Coronavirus bovin est composé d'un seul brin d'ARN non segmenté (**figure 2**). Il mesure environ 27-30 kb, et est organisé en sept régions qui contiennent chacune un ou plusieurs sites de réplication. L'extrémité 5' du génome code les protéines non structurales, y compris l'ARN polymérase. L'extrémité 3' quant à elle, code principalement les protéines structurales dans l'ordre suivant : 3'-N-M-S-HE-5' (Clark, 1993).

1.1.1.2.2 Pathogénie

Les veaux s'infectent par voies orale et respiratoire (Millemann et Belbis, 2011). L'infection virale du tractus digestif débute dans la partie proximale de l'intestin grêle et se propage ensuite à l'ensemble de celui-ci ainsi qu'au gros intestin. La réplication du virus a lieu dans les cellules épithéliales de surface, en particulier dans celles des villosités de la moitié distale de l'intestin grêle. Les cellules infectées vont alors être lysées par vacuolisation entraînant l'atrophie des villosités et une perte de substance (Mebus *et al.*, 1973). Ces cellules se retrouvent alors remplacées par des cellules immatures, cuboïdes. Lors d'infection grave, on peut même observer une desquamation

complète de l'épithélium intestinal. Cela va se traduire par une atrophie et une fusion des villosités dans l'intestin grêle, ainsi qu'une atrophie des crêtes du côlon.

Ce phénomène engendre une forte diminution de la capacité d'absorption de l'intestin. Par ailleurs, les cellules immatures conservent une partie de leur activité sécrétoire qui conduit à une augmentation du volume de liquide dans la lumière intestinale (Foster et Smith, 2009). Dans le même temps, ces cellules sont incapables de sécréter les enzymes digestives normales, de sorte que la capacité digestive de l'intestin est réduite. Ainsi le lactose non digéré s'accumule dans la lumière de l'intestin, menant à une augmentation de l'activité microbienne et à un déséquilibre osmotique qui attire encore plus d'eau dans l'intestin (Clark, 1993). Tous ces phénomènes cumulés entraînent la diarrhée, avec une perte d'eau et d'électrolytes. La diarrhée peut se compliquer en engendrant de la déshydratation, de l'acidose et une hypoglycémie. La mort peut alors survenir en raison d'un choc aigu associé à une insuffisance cardiaque.

La gravité des entérites dues au Coronavirus varie en fonction de l'âge, du statut immunologique du veau, de la dose infectieuse et de la souche du virus (Clark, 1993). La diarrhée va se développer plus rapidement et être plus grave chez les veaux très jeunes ou n'ayant pas reçu de colostrum ou du colostrum de mauvaise qualité. Les signes cliniques associés à l'entérite du BCoV sont identiques à ceux engendrés par les Rotavirus : une diarrhée jaunâtre, aqueuse et abondante se développe environ 48 heures après l'infection et se poursuit sur 3 à 6 jours. Les veaux sont souvent abattus et anorexiques au stade aigu de l'infection. Si la diarrhée est grave, ils peuvent aussi présenter de l'hyperthermie. La diminution de l'apport alimentaire, ainsi que les pertes de fluides et d'électrolytes vont être l'origine de la déshydratation, de l'acidose métabolique et de l'hypoglycémie (Gomez et Weese, 2017). La majorité des veaux finissent par se rétablir, mais quelques-uns peuvent mourir en cas de diarrhée trop sévère.

1.1.1.3 Les Torovirus

1.1.1.3.1 Structure et composition

Aussi connus sous le nom de virus de Breda, les Torovirus sont des virus à ARN enveloppé de la famille des Coronaviridae. Ils ont une forme assez pléiomorphe en forme de rein (Hoet et Saif, 2004). Cette forme est due principalement à la nucléocapside de forme tubulaire courbe. Au niveau de sa constitution, celle-ci est très semblable à celle des Coronavirus (Cho et Yoon, 2014). En effet, la nucléocapside est formée du brin d'ARN simple interagissant avec la protéine N (protéine la plus abondante du virion). L'enveloppe est formée d'une bicouche lipidique dans laquelle vient s'insérer la glycoprotéine M. A la surface du virus on retrouve deux facteurs de virulence : le spike (glycoprotéine S) et une hémagglutinine-estérase (HE) qui jouent tous deux un rôle dans l'infection des cellules par le virus. Ce sont aussi ces deux protéines qui servent d'agent antigénique pour le système immunitaire (Hoet et Saif, 2004). Le génome quant à lui est constitué d'un brin simple d'ARN linéaire, non segmenté de 25-30 kb de longueur. Il est subdivisé en 6 fragments codants. Les gènes *Orf 1a* et *Orf 1b* en position 5' correspondent aux gènes de réplication. Les quatre autres gènes *Orf* codent les protéines structurales du virus. Les gènes *Orf 2-5* codent la glycoprotéine S (spike), la glycoprotéine M (composant majeur de la membrane virale), l'hémagglutinine-estérase et la protéine N qui s'associe à l'ARN viral pour former la nucléocapside (Hoet et Saif, 2004).

1.1.1.3.2 Pathogénie

L'infection par des Torovirus survient principalement entre 2 et 5 jours d'âge, mais on rapporte des cas chez des veaux jusqu'à 4 mois. Une fois le Torovirus inoculé par voie orale ou nasale (Cho et Yoon, 2014), celui-ci va rapidement infecter les cellules épithéliales des villosités, et parfois des cryptes sur la portion distale du jéjunum, l'iléon, le côlon et le cæcum. D'un point de vue lésionnel, peu de temps après l'inoculation, les entérocytes montrent des signes de dégénérescence vacuolaire, de nécrose et d'exfoliation conduisant à une fusion et une atrophie des villosités. En parallèle, on observe une hyperplasie des cryptes (Millemann et Belbis, 2011). La diarrhée survient dans les 24 à 72 heures après l'infection. Le mécanisme par lequel les Torovirus induisent la diarrhée n'est pas encore connu avec certitude, mais l'hypothèse principale retenue est que la diarrhée aqueuse serait le produit des lésions virales sur les villosités, entraînant une diminution de la capacité d'absorption de l'eau par l'intestin grêle. (Hoet et Saif, 2004).

Les principaux signes cliniques rapportés sont une diarrhée semi-solide à liquide de coloration blanchâtre à jaune pouvant mener à une déshydratation du veau et à une acidose (Gomez et Weese, 2017). De plus, le veau peut aussi être hypertherme, abattu et refuser de s'alimenter. En cas d'infection grave, si l'animal n'est pas pris en charge à temps, l'infection peut conduire à sa mort.

1.1.1.4 *Autres virus possiblement impliqués*

Beaucoup d'autres virus sont mis en évidence lors des études sur les entérites néonatales, mais leur rôle précis, réel ou non dans la pathogénie des entérites néonatales n'est pas encore totalement prouvé. Parmi ces virus on retrouve :

1.1.1.4.1 Le virus de la BVD

C'est un virus enveloppé à ARN de la famille des Flaviviridae et du genre Pestivirus. Il a une place à part au sein des virus responsables d'entérites néonatales, car il est connu pour pouvoir induire des diarrhées chez le jeune veau, soit seul, soit en association avec d'autres agents pathogènes, cela pouvant mener à la mort de l'animal (Schelcher, 2008b). Mais ce n'est pas un virus digestif majeur. Son rôle dans les diarrhées néonatales est controversé, on pense surtout qu'il est à l'origine d'une baisse des défenses immunitaires des veaux infectés favorisant le développement d'autres agents pathogènes qui vont engendrer la diarrhée. Dans tous les cas, la suspicion d'infection par le BVDV doit être enclenchée dans tout élevage présentant des diarrhées néonatales « résistantes » aux traitements (Millemann et Belbis, 2011).

1.1.1.4.2 Des virus de la famille des Calicivirus

➤ Les Norovirus : ce sont des virus à ARN nu. Peu de données sont disponibles sur eux, mais une extrapolation à partir du Norovirus humain suggérerait une contamination par transmission fécale/orale. Dans l'étude de Otto et al. (2011), les six veaux infectés par voie orale avec un Norovirus ont présenté une diarrhée aqueuse sévère entre 14 et 16 heures post infection. À l'autopsie, il a été observé une atrophie sévère des villosités intestinales avec parfois des pertes de substance au niveau de la muqueuse intestinale. La réelle implication de ces virus dans les diarrhées en tant qu'unique agent est remise en cause, car dans les différentes études où il a été recherché, ce virus était présent presque en même proportion chez les veaux sains et chez les veaux atteints de diarrhée. Il reste donc encore à démontrer une réelle implication de ce virus en tant qu'agent unique dans les diarrhées néonatales.

➤ Les Nebovirus : comme les Norovirus, ce sont des virus à ARN nu. Ils sont retrouvés principalement dans les fèces de veau diarrhéique. En effet, dans l'étude de Di Martino et al. (2011), tous les prélèvements ayant mis en évidence la présence d'un Nebovirus provenaient de selles de veaux diarrhéiques. Mais le plus souvent ces virus sont retrouvés en association avec d'autres agents pathogènes comme des Coronavirus, des Torovirus ou encore *C. parvum* sur lequel nous reviendrons par la suite (Gomez et Weese, 2017). L'infection expérimentale de veaux par un Nebovirus entraîne des lésions au niveau du jéjunum similaire à celles engendrées par les Norovirus. Les principaux signes cliniques sont de l'anorexie, une diarrhée de type malabsorption-hypersécrétion et un abattement.

1.1.1.4.3 Les Astrovirus

Ce sont des virus nus à ARN simple brin. Plusieurs expérimentations ont démontré que ces virus n'induisaient pas de signe clinique lorsqu'ils étaient le seul agent pouvant induire des diarrhées néonatales. Woode et Bridger (1978) ont infecté expérimentalement 33 veaux avec des agents pathogènes provenant des selles de veaux diarrhéiques issues de 3 fermes différentes. Cela a permis d'isoler dans les selles des veaux infectés expérimentalement des virus de la famille des Astrovirus. Selon Gomez et Weese (2017), combinés à d'autres virus comme des Rotavirus, des Coronavirus ou encore le virus du BVD, les Astrovirus engendrent des entérites sévères.

1.1.1.4.4 Les Adénovirus

Ces virus ont surtout un tropisme respiratoire, mais ils ont déjà été observés chez de jeunes veaux atteints de diarrhées néonatales. Il est décrit plus de 10 sérotypes différents d'Adénovirus bovins, mais ils sont peu connus, car ils engendrent principalement des affections subcliniques. Selon Millemann et Belbis (2011), ce sont principalement les sérotypes 6 et 10 qui sont responsables d'entérites néonatales, lorsqu'ils sont combinés à d'autres agents pathogènes. La principale lésion observée lors d'autopsies est une entérite nécrotique, fibrineuse et hémorragique pouvant être associée à une atteinte du côlon ou des préestomacs.

1.1.1.4.5 Les Kobuvirus

Ce sont des virus à ARN nu de la famille des Picornaviridae. Il est difficile d'établir un lien précis entre la présence de Kobuvirus et les diarrhées néonatales chez le veau au sein des différentes études réalisées (Gomez et Weese, 2017). Mais ce virus a déjà été isolé à plusieurs reprises lors d'entérites néonatales. Un autre virus de la même famille a longuement été suspecté d'être un agent de diarrhées néonatales : les Entérovirus. Mais une étude récente a montré qu'aux Etats-Unis, ce virus était plus présent chez les veaux du lot sain que dans le lot des veaux diarrhéiques (32 % vs 5 %) ce qui semblerait montrer que ce virus seul n'a pas forcément de rôle dans les diarrhées néonatales chez le veau (Cho *et al.*, 2013).

1.1.1.4.6 Les Bocavirus

Ce sont des virus nus à ADN monocaténaire de la famille des Parvoviridae. Ils engendrent principalement des infections subcliniques du tractus digestif des veaux et sont peu retrouvés lors de diarrhée. Mais leur implication réelle est encore peu connue (Millemann et Belbis, 2011).

Le **tableau 1** ci-après résume les caractéristiques des principaux virus à l'origine de diarrhées néonatales chez le veau.

| Virus | Famille | Contamination | Tropisme cellulaire | Age de contamination | Type de diarrhée | Autres symptômes |
|---|----------------|--|--|-------------------------------|---|---|
| Rotavirus | Reoviridae | Cycle oro-fécal | Entérocytes de l'intestin grêle | De 4 jours à 3 semaines d'âge | Diarrhée malabsorption, jaunâtre, abondante, avec beaucoup de mucus | Forte déshydratation, acidose, hyperthermie, abattement |
| Coronavirus | Coronaviridae | Voie orale et respiratoire | Cellules épithéliales des villosités de la moitié distale de l'intestin grêle | De 5 jours à 3 semaines d'âge | Diarrhée malabsorption, jaunâtre, aqueuse et abondante | Forte déshydratation, acidose, hyperthermie, abattement, hypoglycémie |
| Torovirus | Coronaviridae | Voie orale et respiratoire | Cellules épithéliales des villosités du jéjunum, de l'iléon, du caecum et du côlon | De 2 jours à 4 mois d'âge | Diarrhée malabsorption, semi-solide à liquide, blanchâtre | Déshydratation modérée, acidose, hyperthermie, abattement, refus de s'alimenter |
| Virus de la BVD | Flaviviridae | Voie intra-utérine et orale | Action controversée dans les diarrhées néonatales. Il semblerait qu'il engendre plutôt une baisse d'immunité chez le veau facilitant le déclenchement de la diarrhée par d'autres agents pathogènes. | | | |
| Calicivirus (Norovirus et Nebovirus) | Caliciviridae | Seuls, leur implication dans les diarrhées néonatales n'est pas mise en évidence pour le moment, mais ces virus sont généralement isolés en association avec d'autres agents pathogènes (virus, bactéries ou parasites). | | | | |
| Astrovirus | Astroviridae | | | | | |
| Adénovirus | Adénoviridae | | | | | |
| Kobuvirus | Picornaviridae | | | | | |
| Bocavirus | Parvoviridae | | | | | |

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des principaux agents viraux à l'origine de diarrhées néonatales chez le veau

1.1.2 Les causes parasitaires

1.1.2.1 *Cryptosporidium*

Cryptosporidium parvum est un parasite protozoaire appartenant à l'embranchement des apicomplexés et à la famille des Cryptosporidiidés (Bussiéras et Chermette, 2015). Il est fréquemment associé à des maladies du tractus gastro-intestinal chez l'Homme et chez le veau nouveau-né. On dénombre environ 24 espèces de *Cryptosporidium*. Chez les bovins, ce sont principalement *C. parvum*, *C. bovis*, et *C. andersoni* qui sont à l'origine de diarrhées néonatales. *C. parvum* est considéré comme le premier agent pathogène à l'origine de diarrhées néonatales chez le veau selon Cho et Yoon (2014). Dans l'étude de Cho et al. (2013), il est identifié comme le deuxième agent le plus isolé lors de diarrhées néonatales avec une mise en évidence de ce pathogène chez 33,7 % des veaux inclus dans l'étude juste après les Norovirus (44,7 %). De même, dans leurs travaux, Gillhuber et al. (2014) identifient *C. parvum* comme le parasite le plus isolé dans les selles de veaux avec une présence dans 41,3 % des prélèvements devant *Eimeria spp* à 13,3 % et *Giardia spp* à 7,2 %.

Lorsque *C. parvum* est le seul pathogène impliqué, il engendre des affections de gravité variable. En effet, celles-ci peuvent être simplement asymptomatiques, légères, se traduisant uniquement par une baisse de GMQ ; ou graves se manifestant par des diarrhées sévères, un abattement et de la déshydratation. Cet agent pathogène devient réellement dangereux lorsqu'il est combiné à d'autres agents (virus, bactéries...). Dans la plupart des cas, la pathologie se traduit par une diarrhée profuse, continue, entraînant une déshydratation rapide et mortelle du veau en absence de perfusion. De plus, même avec un traitement limitant les effets des lésions et les risques de surinfections bactériennes, la pathologie va persister durant presque une semaine se traduisant par une diarrhée de malabsorption-maldigestion. Un autre symptôme régulièrement présent est une forte douleur abdominale (Beugnet et Guillot, 2008).

Le cycle parasitaire de *C. parvum* ne dure que quelques jours. Il débute par l'ingestion d'oocyste par l'animal hôte. Celui-ci va s'ouvrir au contact des sucs gastriques et de la bile pour libérer un sporozoïte qui va pénétrer dans les entérocytes de l'intestin grêle (Ehsan, 2015) (**figure 3**). Les sporozoïtes vont alors effectuer une reproduction asexuée pour former des mérontes de type I puis une reproduction sexuée formant des mérontes de type II pour produire finalement des macrogamétocytes et des microgamétocytes. Lors de la fécondation des macrogamétocytes par les microgamétocytes, deux types de zygotes vont être produits. Des oocystes à paroi mince impliqués dans l'auto-infection de l'individu hôte et des oocystes à paroi épaisse qui vont être excrétés dans les selles afin d'aller infecter d'autres hôtes (Foster et Smith, 2009). Ces oocystes, directement infestants, peuvent survivre pendant plus d'un mois dans l'environnement si les conditions leur sont favorables (température et humidité élevées, faible rayonnement UV...) et sont résistants à la plupart des désinfectants.

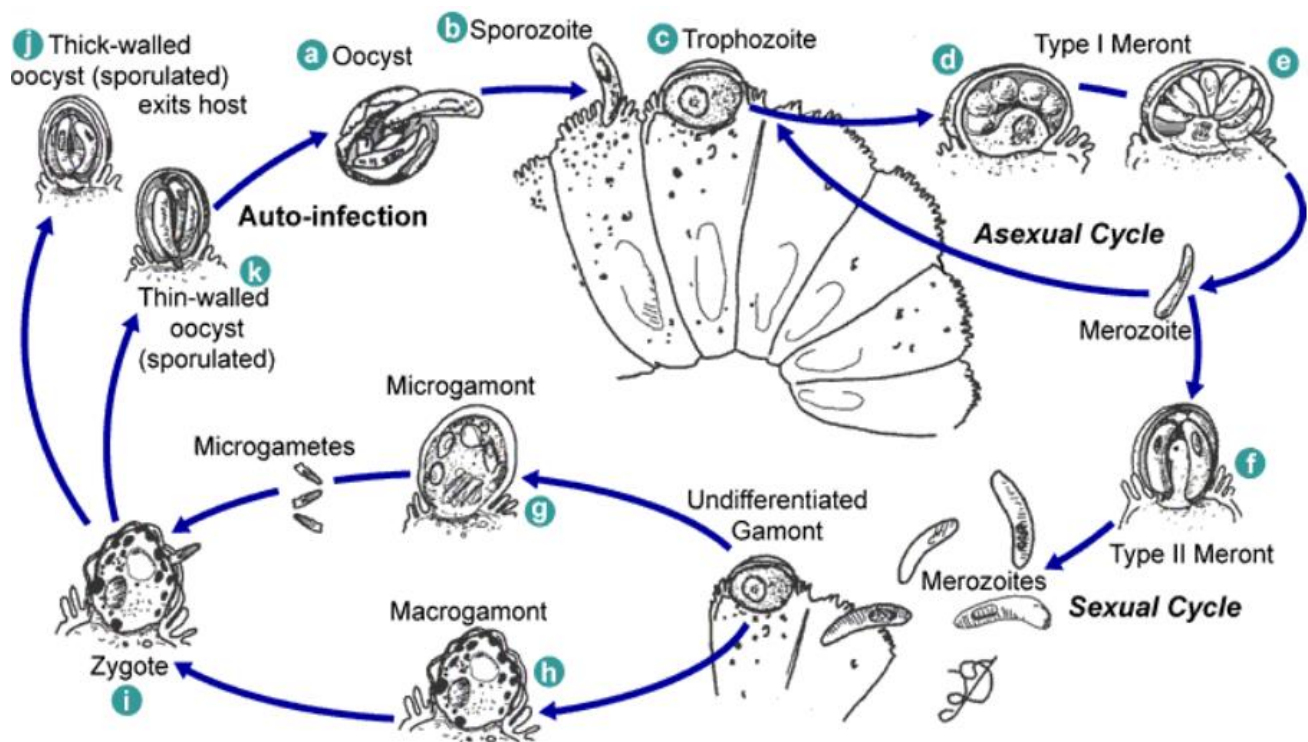


Figure 3 : Cycle parasitaire de *Cryptosporidium parvum* (Ehsan, 2015)

L'invasion des entérocytes par *C. parvum* induit des changements dans la structure du cytosquelette intestinal. En effet, cela va engendrer une destruction des microvillosités ainsi que le raccourcissement des cellules épithéliales colonnaires, conduisant à une atrophie villositaire sévère. Les lésions de l'épithélium intestinal entraînent alors une malnutrition prolongée ainsi qu'une réduction du taux de croissance des veaux affectés en raison de la malabsorption intestinale et des fermentations du lait non digéré dans la lumière intestinale (Cho et Yoon, 2014).

1.1.2.2 Les Coccidies

Les coccidies sont des parasites protozoaires qui appartiennent à l'embranchement des apicomplexés tout comme *Cryptosporidium*. Chez les bovins, nous nous intéressons principalement aux coccidies appartenant à la famille des Eimériidés (Bussiéras et Chermette, 2015) et au genre *Eimeria spp*, car ils sont à l'origine de diarrhées néonatales chez le veau ayant entre 3 semaines et 18 mois. Dans leurs différentes études, Abebe et Wossene (2008), Dong et al. (2012) et Tamrat et al. (2020) identifient entre 9 et 11 espèces d'*Eimeria* différentes pouvant être à l'origine de diarrhées néonatales du veau. Parmi toutes ces espèces de coccidies, deux sont isolées plus fréquemment lors de coccidiose bovine. Ce sont *Eimeria bovis* et *Eimeria zuernii* isolées respectivement à hauteur de 28,6 % et 19 % chez les veaux atteints de coccidiose dans l'étude de Tamrat et al. (2020). Les autres études citées précédemment effectuent les mêmes constatations.

La transmission entre animaux suit un cycle fécal/oral des veaux malades vers les veaux sains, notamment à partir des très jeunes veaux qui ont tendance à être de forts excréteurs d'oocystes dans le milieu environnant. En effet, dans leur étude, Dong et al. (2012) ont observé que le nombre d'œufs de coccidies par gramme (OPG) mesuré par la technique de MacMaster était bien

plus élevé chez les veaux nouveau-nés (0 à 4 mois) comparativement aux veaux plus âgés (6 à 18 mois). Abebe et Wossene (2008) font également cette constatation et arrivent même à la conclusion qu'il y a une association significative entre l'âge du veau et l'intensité de l'infection.

Lors de coccidiose, l'affection peut être de deux types (Dong et al. 2012) :

➤ Soit subclinique : les veaux présentent peu (voire pas) de symptômes mis à part un retard de croissance ou une baisse de GMQ.

➤ Soit clinique : le principal symptôme étant de la diarrhée parfois accompagnée d'atteinte nerveuse. La diarrhée est assez caractéristique de l'affection. Elle est liquidienne avec une présence de sang en nature, de mucus voire de fragments nécrotiques (Tamrat *et al.*, 2020). Du ténésme (efforts expulsifs) accompagne régulièrement l'émission de cette diarrhée sanguinolente. Il peut finir par engendrer un prolapsus rectal. D'autres symptômes moins caractéristiques peuvent être identifiés tels qu'un poil terne, ainsi qu'une légère déshydratation. Sans traitement l'affection finit dans la plupart des cas par engendrer la mort de l'animal. La principale lésion intestinale observée lors d'autopsie est une iléo-typhlo-colite nécro-hémorragique.

Lors de signes nerveux concomitants, on observera une démarche ébrieuse, des tremblements et dans les cas les plus graves, un décubitus latéral en position d'opisthotonos accompagné de mouvements de pédalage des membres et d'un nystagmus (Schelcher et Guillot, 2008).

1.1.2.3 *Giardia spp*

Giardia spp est un protozoaire appartenant à l'ordre des Diplomonadida et à la famille des Hexamitidés. Trois espèces appartenant au genre *Giardia* peuvent être mises en évidence chez les bovins :

- *Giardia duodenalis* : c'est un agent zoonotique connu pour les diarrhées qu'il entraîne chez les jeunes chiots.
- *Giardia enterica*
- *Giardia bovis* qui est plus spécifique de l'espèce bovine.

Ce protozoaire est le troisième agent parasitaire le plus mis en évidence lors de diarrhées néonatales chez le veau. Dans leur étude, Gillhuber et al. (2014) identifient *Giardia spp* chez 7,2 % des veaux testés. Ils ont également observé que 45,6 % des veaux infectés par *Giardia spp* présentaient aussi une infection à *Eimeria spp* et 13,4 % une infection concomitante à *C. parvum*. Le pouvoir pathogène de *Giardia spp* comme seul agent à l'origine de diarrhées néonatales chez le veau est encore discuté (Schelcher, 2008a). En effet, *Giardia spp* entraîne souvent des affections subcliniques, voire asymptomatiques. Les principaux symptômes relevés lors de giardiose vont être une perte de GMQ et parfois une diarrhée aiguë ou chronique.

Giardia spp se transmet selon un cycle fécal/oral. Selon Gillhuber et al. (2014) l'infection peut survenir entre les premiers jours de vies et l'âge de 6 mois. Mais ce sont les veaux entre 2 et 3 mois d'âge qui sont les plus à risque de contracter la maladie (**figure 4**).

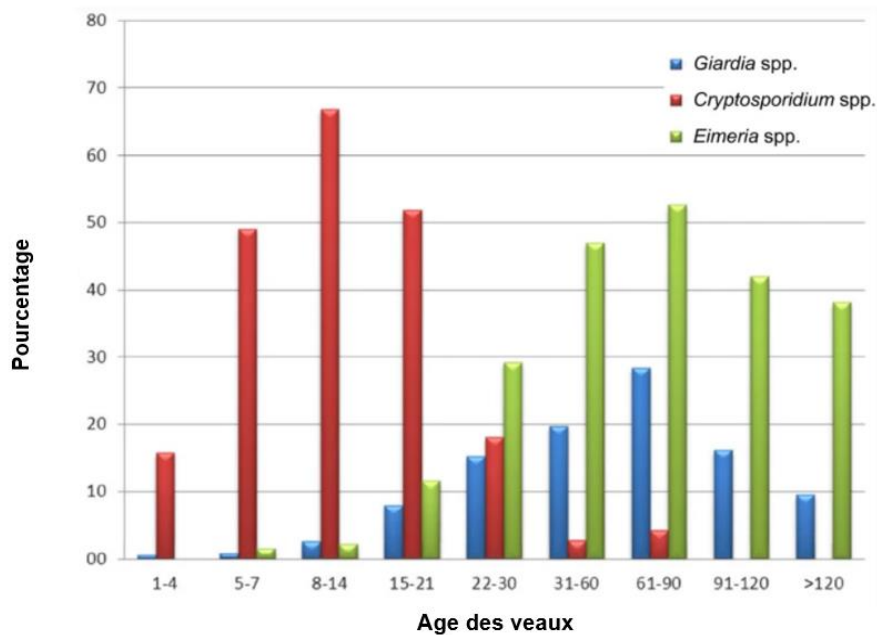


Figure 4 : Pourcentage de veaux présentant des oocystes de *Giardia spp.*, *Cryptosporidium spp.* et *Eimeria spp.* en fonction de leur âge (Gilhuber et al. 2014)

Le **tableau 2** ci-après recense les caractéristiques des principaux agents parasitaires à l'origine de diarrhées néonatales chez le veau.

| Parasite | Genre et famille | Espèces isolées chez les bovins | Transmission | Age de contamination | Signes cliniques | |
|-------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------|--|---|---|
| | | | | | Asymptomatique | Diarrhée sévère |
| <i>Cryptosporidium</i> | Apicomplexés Cryptosporidiidés | <i>C. parvum</i> <i>C. bovis</i> <i>C. andersoni</i> | Cycle oro-fécal | De quelques jours à environ 2 mois | Légère baisse de GMQ | Diarrhée sévère de malabsorption, forte douleur abdominale, abattement, déshydratation |
| Coccidies | Apicomplexés Eimeriidés | <i>E. bovis</i> <i>E. zuernii</i> | Cycle oro-fécal | De 3 semaines à 6 mois | Légère baisse de GMQ | Diarrhée liquidienne avec sang en nature voire fragments nécrotiques, ténesme, déshydratation et possibles signes neurologiques (démarche ébrieuse, décubitus, ...) |
| <i>Giardia</i> | Diplomonadida Hexamitidés | <i>G. duodenalis</i> <i>G. enterica</i> <i>G. bovis</i> | Cycle oro-fécal | De quelques jours à 6 mois, mais surtout vers 2-3 mois | Baisse de GMQ, atteinte la plus fréquente | Diarrhée aigue à chronique |

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des principaux agents parasitaires à l'origine de diarrhées néonatales chez le veau

1.1.3 Les causes bactériennes

1.1.3.1 *Escherichia coli*

1.1.3.1.1 Présentation

Les bactéries du genre *Escherichia* appartiennent à la famille des Entérobactéries et sont donc anaérobies facultatives (Allocati *et al.*, 2013). Ce sont des bactéries en forme de bâtonnets d'où leur dénomination de bacille et sont identifiées grâce à une coloration Gram négative. *Escherichia coli* représente l'espèce type d'*Escherichia* parmi les 8 espèces connues. Cette bactérie a été découverte en 1885 par le pédiatre Theodor Escherich. Elle fut l'une des premières bactéries à avoir été identifiée car c'est une bactérie ubiquitaire. C'est d'ailleurs la bactérie commensale prédominante du tube digestif des mammifères et est considérée comme un pathogène majeur en médecine humaine et vétérinaire. On dénombre une forte variabilité antigénique au sein du genre *Escherichia*, notamment grâce à 4 antigènes bien spécifiques (Nataro et Kaper, 1998). L'antigène O comprenant 165 spécificités différentes, l'antigène K présentant 80 singularités, l'antigène H existant sous 50 formes différentes et l'antigène F comprenant 14 variantes. Ce dernier antigène (F) est inconstant et n'est observé que chez les souches d'*E. coli* dites adhérentes (Boulouis, 2017a).

Selon les assortiments antigéniques, différents sérogroupes d'*Escherichia coli* pathogènes peuvent être identifiés et classés en pathotypes. On retrouve notamment les ETEC (*E. coli* entéro-toxinogènes) portant les antigènes F5-F41, les EIEC (*E. coli* entéro-invasifs) portant l'adhésine F17, les EHEC (*E. coli* entérohémorragiques), les EPEC (*E. coli* entéropathogènes), les EAEC (*E. coli* entéro-agrégatifs) et enfin les STEC (*E. coli* producteurs de Shiga toxine) (Boulouis, 2017a ; Cho et Yoon, 2014).

Chez le veau, lors de colibacillose, c'est le pathotype ETEC qui est le plus souvent incriminé. En effet, dans leur synthèse d'articles Cho et Yoon (2014), Foster et Smith (2009) et Nagy et Fekete (2005) rapportent que les souches ETEC constituent la cause principale de diarrhées néonatales chez le veau de moins de 4 jours. À l'inverse, ces souches d'*Escherichia coli* sont rarement à l'origine de diarrhées chez les animaux plus âgés. Cela est dû aux récepteurs cellulaires aux adhésines produites par les ETEC qui sont exprimés chez le veau exclusivement durant sa première semaine de vie, ce qui explique l'absence de cas d'entérites dus aux ETEC chez les animaux ayant plus d'une semaine d'âge (Boulouis, 2017a). Foster et Smith (2009) rapportent aussi l'implication des souches EPEC lors de colibacillose, en particulier lors de « gastro-entérites paralysantes » vers l'âge de 10 jours. Enfin, ils ont aussi isolé des souches d'EHEC et de STEC dans les selles de veaux diarrhéiques et de veaux sains. Mais les bovins n'exprimant pas de récepteurs aux shiga toxines, l'implication des STEC dans les diarrhées chez le veau est remise en cause.

1.1.3.1.2 Structure

Comme dit précédemment, *Escherichia coli* est une bactérie Gram négative et présente donc une structure assez similaire aux autres bactéries appartenant à cette catégorie. Ses différents constituants sont présentés dans la **figure 5** ci-dessous :

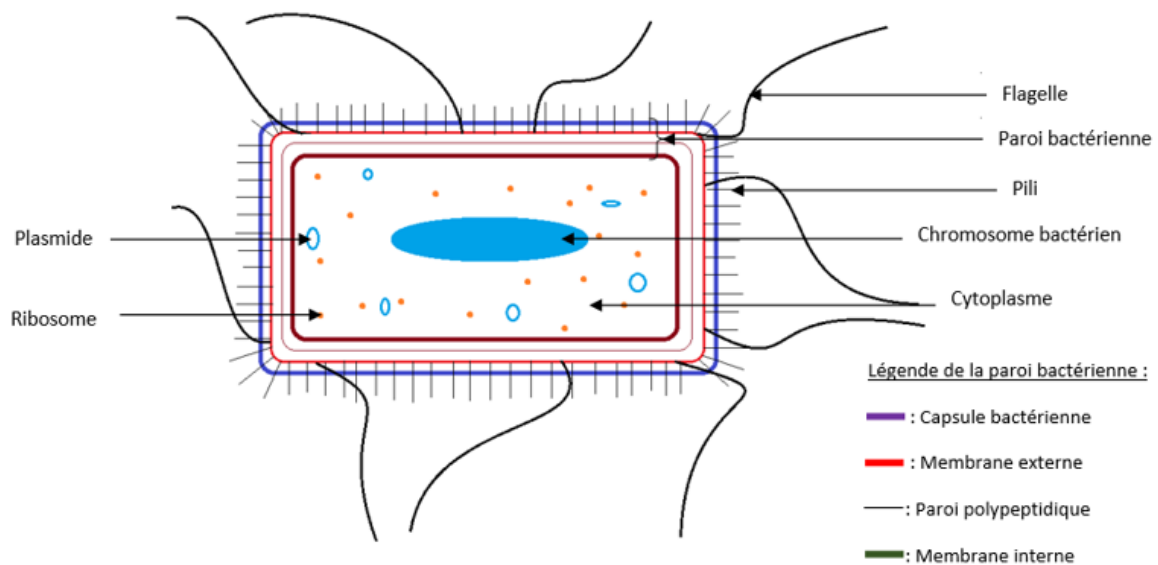


Figure 5 : Représentation schématique de la structure bactérienne d'*Escherichia coli* (schéma personnel)

Ce schéma met en évidence différents constituants de la bactérie, tous nécessaires à sa survie et qui jouent un rôle dans sa pathogénie. On retrouve :

- La paroi bactérienne : elle est constituée de 4 couches bien distinctes, séparées par un espace périplasmique. La couche la plus interne est dénommée membrane interne, vient ensuite la paroi polypeptidique puis la membrane externe et enfin la capsule bactérienne. Cette paroi présente un double rôle bien particulier. D'une part, elle fournit une couche de protection à la bactérie contre les agressions de l'environnement, y compris contre les agressions d'autres bactéries ou du système immunitaire de l'hôte. D'autre part, elle limite le mouvement des nutriments vitaux dans la cellule et expose une grande diversité d'antigènes pouvant être détectés par le système immunitaire de l'hôte (Cole *et al.*, 2021).

- Le génome bactérien : sa taille varie entre 4,6 et 5,5 MB. Il se compose d'un chromosome bactérien portant tous les gènes nécessaires au développement, à la survie et à la multiplication de la bactérie, et de plasmides présents ou non en fonction des souches bactériennes, qui apportent un avantage évolutif à la bactérie tel que des facteurs de virulence, des gènes de résistance aux antibiotiques...

- Les pilis ou fimbriæ : ce sont des facteurs d'adhésion aux cellules de l'individu hôte. Ceux-ci peuvent être de plusieurs types. En effet, chez toutes les *Escherichia coli* on retrouve des pilis de type 1 aussi appelés pilis communs. Ils sont codés par le chromosome bactérien dans des conditions environnementales précises (aérobiose en milieu liquide). Ces pilis sont peu spécifiques et vont permettre à *Escherichia coli* de se fixer à toute cellule eucaryote présentant des résidus mannoses sur sa surface (Boulouis, 2017a). Certaines souches d'*Escherichia* vont posséder à leur surface d'autres pilis en plus de ceux de type 1. C'est le cas notamment des souches entéropathogènes (EPEC) qui présentent aussi des pilis de type IVa. Ces pilis favorisent l'adhésion de la bactérie aux cellules intestinales et leur invasion. Ils permettent la formation de biofilm et jouent un rôle dans la mobilité de la cellule bactérienne (Lukaszczuk *et al.*, 2019). Ces pilis sont codés par un opéron présent sur un des plasmides bactériens des souches d'EPEC.

- Des flagelles permettant aux bactéries d'être mobiles.

1.1.3.1.3 Pathogénie

Nous ne nous intéresserons qu'à la pathogénie des souches ETEC, car ce sont les *Escherichia coli* les plus isolées lors de colibacillose chez le veau. Après ingestion dans l'environnement, les souches ETEC infectent l'épithélium intestinal du jeune veau et se multiplient dans les entérocytes des villosités. Cela va entraîner leur atrophie à cause de la mort des cellules infectées et des dommages causés à la lamina propria (Cho et Yoon, 2014). Les ETEC expriment l'antigène K99, aussi appelé adhésine F5, qui leur permet de se fixer aux glycoprotéines présentes à la surface des cellules de l'intestin grêle du veau nouveau-né. La partie distale de l'intestin grêle offre l'environnement le plus favorable à leur implantation, car l'adhésine F5 n'est fonctionnelle que lorsque le pH est inférieur à 6,5. Après la colonisation de l'épithélium intestinal, les bactéries vont produire des toxines thermostables (STa et STb), qui vont engendrer une augmentation de la sécrétion d'ions chlorure dans l'intestin par les cellules infectées (Dubreuil *et al.*, 2016 ; Foster et Smith, 2009). Cette sécrétion attire osmotiquement l'eau dans la lumière intestinale et entraîne le développement d'une diarrhée sécrétoire chez les veaux. Profuse et liquidienne, elle s'accompagne souvent d'une déshydratation brutale ainsi que d'un déséquilibre électrolytique conduisant à une acidose métabolique. De plus, l'inflammation de la muqueuse intestinale altère la capacité du veau à digérer les nutriments, ce qui entraîne une perte de poids et un risque d'hypoglycémie (Bashahun *et al.*, 2017). Enfin, d'autres symptômes plus généraux tels qu'un abattement, de la fièvre et un refus de s'alimenter sont notables. Si le veau n'est pas traité à temps, il peut mourir à cause de la déshydratation en 24 heures.

1.1.3.2 Les salmonelles

1.1.3.2.1 Structure

Tout comme *Escherichia coli* étudiée précédemment, *Salmonella spp* est un bacille à coloration Gram négative, anaérobie facultatif de la famille des Entérobactéries. C'est un agent pathogène ubiquiste retrouvé chez de très nombreuses espèces animales. Il existe 2 espèces bien distinctes chez les salmonelles. D'un côté, *Salmonella bongori* et de l'autre *Salmonella enterica*. C'est sur cette dernière que nous allons nous pencher dans cette sous-partie. On connaît aujourd'hui plus de 2 600 sérotypes de salmonelles. Pour les différencier, on utilise leur composition antigénique qui se base sur 3 antigènes : les antigènes somatiques (O) - on en dénombre plus de 164 ; les antigènes flagellaires (H) - on en connaît aujourd'hui plus de 50 et les antigènes capsulaires (Vi) (Holschbach et Peek, 2018). De plus le génome de *Salmonella spp* mesure en moyenne 4,7 MB et comprend différents îlots de pathogénicité nommés SPI (*Salmonella* pathogenicity islands). Le premier, SPI1 est composé de 25 gènes permettant à la bactérie de s'internaliser dans les cellules et d'induire l'apoptose des macrophages. Le second, SPI2 est composé de 17 gènes et permet aux salmonelles de survivre au sein des macrophages et d'induire une atteinte systémique (Boulouis, 2017b). Certains sérotypes sont des agents pathogènes spécifiques d'une espèce, mais la majeure partie des sérovars peut infecter un grand nombre d'espèces différentes avec des préférences d'hôtes. Ainsi, chez les bovins, on identifie principalement les sérovars *Salmonella* Typhimurium et *Salmonella* Dublin lors d'atteintes digestives dues à des salmonelles (Cho et Yoon, 2014). *Salmonella* Dublin est aussi souvent isolé chez les bovins adultes lors de problèmes abortifs.

La contamination des animaux se fait principalement selon un cycle fécal/oral via des aliments ou de l'eau de boisson contaminée. Mais d'autres voies de contamination, plus anecdotiques, sont décrites telles que la voie nasale via des aérosols ou encore la voie oculaire (Mohler *et al.*, 2009).

1.1.3.2.2 Pathogénie

La pathogénie des infections à salmonelles, notamment celles dues à *Salmonella* Typhimurium lors d'entérites néonatales chez le veau est assez bien connue, car elle a été étudiée comme modèle de l'entérite humaine à *Salmonella* spp. L'infection va débiter au niveau de la partie terminale du tube digestif. C'est à cet endroit que l'on va observer une première multiplication de la bactérie. Une fois ce phénomène achevé, on va observer une invasion bactérienne de la portion distale de l'intestin grêle et une libération d'entérotoxine entraînant une entérocolite marquée due à l'inflammation de la muqueuse intestinale (Holschbach et Peek, 2018 ; Mohler *et al.*, 2009).

De plus, les salmonelles ont un caractère entéro-invasif : elles traversent les cellules intestinales et s'incorporent dans des lymphocytes ou des macrophages afin d'échapper à la réponse immunitaire de l'individu hôte et ainsi gagner les ganglions mésentériques. Dans certains cas, elles pourront ensuite rejoindre la circulation sanguine pour infecter d'autres organes comme la rate ou le foie et entraîner des symptômes de septicémie pouvant aller jusqu'à la mort de l'animal (Millemann, 2008).

Les jeunes veaux présentent des symptômes principalement entre une semaine et un mois d'âge, mais on observe des cas de salmonellose jusqu'à trois mois. Les signes cliniques les plus fréquents sont une forte hyperthermie (41°C) qui se déclare entre 48 et 72 heures après l'infection, une perte d'appétit, un abattement marqué ainsi qu'une diarrhée liquide abondante et nauséabonde de type fibrinonécrotique pouvant contenir du mucus, un peu de sang et des débris de muqueuse intestinale. Cette diarrhée mène rapidement à la déshydratation du veau et s'accompagne de ténésme et de coliques abdominales. Dans les cas les plus graves, l'infection peut se compliquer en une septicémie salmonellique se traduisant par un abattement très profond du veau, une chute de la pression artérielle et une mort brutale (Cho et Yoon, 2014 ; Millemann, 2008 ; Mohler *et al.*, 2009).

Le **tableau 3** ci-après reprend les caractéristiques des principaux agents bactériens à l'origine de diarrhées néonatales bovines.

| Bactérie | Famille | Caractéristiques | Souches isolées chez les bovins | Transmission | Age de contamination | Type de diarrhée | Autres symptômes |
|-----------------------------------|-----------------|--|---|---------------------------------------|----------------------------------|---|--|
| <i>Escherichia coli</i> | Entérobactéries | Bacille Gram négatif, anaérobie facultatif | EPEC, EPEC et EHEC | Cycle oro-fécal | D'un jour à 3 semaines de vie | Diarrhée sécrétoire, profuse et jaunâtre | Déshydratation forte, acidose, hyperthermie, hypoglycémie |
| <i>Salmonella enterica</i> | Entérobactéries | Bacille Gram négatif, anaérobie facultatif | <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Salmonella dublin</i> | Cycle oro-fécal, ou aliment contaminé | Entre 1 semaine et 1 mois de vie | Diarrhée liquide, fibrinonécrotique, nauséabonde avec sang et mucus | Hyperthermie marquée (41°C), abattement, déshydratation, ténésme et colique abdominale |

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des principaux agents bactériens à l'origine de diarrhées néonatales chez le veau

Les diarrhées néonatales chez le veau peuvent être engendrées par de nombreux agents pathogènes comme :

- **Des virus : les deux principales familles identifiées sont les Rotavirus et les Coronavirus. Mais d'autres comme les Torovirus, le virus de la BVD ou encore les Norovirus ont été mis en évidence ces dernières années.**
- **Des parasites : *Cryptosporidium parvum* principalement mais aussi des coccidies telles que *Eimeria zuernii* ou encore *Giardia spp*, bien que ces dernières n'engendrent de diarrhées qu'à partir de l'âge de 3 semaines.**
- **Des bactéries : *Escherichia coli* dont on a pu identifier de nombreux pathotypes, ou encore *Salmonella spp*.**

Généralement les origines de ces diarrhées néonatales sont multifactorielles et font intervenir plusieurs agents pathogènes listés ci-dessus en même temps.

1.2 Facteurs de risque d'importance lors de diarrhées néonatales

Lors d'épizootie de diarrhées néonatales en élevage, différents éléments peuvent être incriminés comme étant des facteurs favorisant la dissémination des agents pathogènes à l'origine de ces diarrhées ou l'apparition de symptômes plus ou moins sévères chez les jeunes veaux. Ces facteurs sont appelés des facteurs de risque. Les identifier pour les corriger peut ainsi permettre de limiter les épizooties de diarrhées, voire les faire disparaître. Dans cette partie, nous distinguerons deux types de facteurs de risque. Dans un premier temps, nous étudierons les facteurs engendrant une immunité insuffisante chez les veaux et dans un second temps, nous nous intéresserons aux facteurs à l'origine d'une forte pression infectieuse dans l'environnement des veaux.

1.2.1 Facteurs à l'origine d'une immunité insuffisante des veaux

1.2.1.1 Le vêlage

1.2.1.1.1 Le box de vêlage

Le box de vêlage est un endroit très important de l'élevage. En effet, c'est l'endroit où le veau naît et où il est en contact avec le milieu extérieur pour la première fois. C'est donc l'endroit où il sera en contact avec les premiers agents pathogènes environnementaux. À la naissance, le veau est très fragile et n'a pas encore de système immunitaire totalement compétent. Il est donc primordial que le box de vêlage soit parfaitement propre et désinfecté entre chaque naissance pour limiter au maximum les risques de contamination par des agents viraux ou bactériens durant ses premières heures de vie. Cet espace doit être réservé exclusivement pour les vêlages et ne doit pas servir d'infirmerie ou de quarantaine transitoire lorsqu'il y a des animaux à isoler. De plus, dans les grandes exploitations, il est conseillé d'avoir plusieurs box de vêlage, environ un pour cinquante vaches, afin que chaque vache puisse vêler dans les meilleures conditions et éviter les contaminations d'une vache à l'autre (Bendali, 2008a ; Souad, 2016).

1.2.1.1.2 Le vêlage et sa préparation

La préparation au vêlage est une période du cycle de gestation extrêmement importante pour la vache d'une part, mais aussi pour le veau. En effet, elle va influencer sur de nombreux paramètres nécessaires à la bonne santé du veau et éviter que celui-ci ne contracte des maladies, notamment des diarrhées néonatales. Tout d'abord, une bonne préparation au vêlage va permettre de limiter les risques de dystocie qui fatigue et fragilise le veau, le rendant plus sensible aux pathogènes présents dans l'environnement. Dans leurs travaux, Lombard et al. (2007) ont montré que sur 7 788 veaux nés durant la période d'étude, les veaux atteints de dystocie au vêlage avaient 1,6 fois plus de chances de contracter une maladie digestive durant leur premier mois de vie par rapport au groupe de veau né sans dystocie. Bendali et al. (1999) font le même constat dans leur étude et ont observé que les veaux ayant souffert de dystocie au vêlage présentaient un risque relatif de déclarer un épisode de diarrhées néonatales 1,44 fois supérieur aux veaux nés sans soucis particuliers. En effet, après un vêlage difficile, le veau est épuisé, car il y a dépensé toutes ses réserves énergétiques et a pu souffrir d'hypoxie (Souad, 2016). Il lui faut plus de temps pour récupérer avant de se mettre debout, ce qui engendre un contact prolongé avec les agents pathogènes présents dans la litière du bâtiment. Il va aussi prendre plus de temps avant d'aller téter le colostrum de sa mère et, comme

nous le verrons plus tard, il est primordial pour limiter les risques de diarrhées néonatales que le jeune veau reçoive son colostrum le plus rapidement possible après le vêlage (Lombard *et al.*, 2007). Par ailleurs, la préparation au vêlage va permettre à la mère de bien façonner sa mamelle dans le but de produire un colostrum de qualité et en quantité suffisante pour subvenir aux besoins de son veau.

Dans leurs travaux, Funnell et Hilton (2016) expliquent que les risques de dystocies peuvent être réduits en apportant une alimentation appropriée aux femelles dans leur dernier tiers de gestation. Cette ration ne doit pas être trop riche pour deux raisons. Premièrement, pour éviter que le veau ne prenne trop de poids. Deuxièmement, pour empêcher que la mère n'accumule trop de graisse dans la filière pelvienne, car cela réduirait l'espace alloué au passage du veau. Par ailleurs, la ration ne doit pas non plus être trop pauvre en énergie sinon la vache va épuiser ses réserves pour subvenir aux besoins de son veau et n'aura plus assez de force pour mettre bas correctement. De plus, Rajaeerad *et al.* (2020) montrent dans leur étude qu'une ration apportant un rapport cation-anion trop faible (-115 mEq/kg) avait tendance à favoriser l'apparition de diarrhées néonatales chez les jeunes veaux et que ceux-ci présentaient généralement un GMQ plus faible lors de leur premier mois de vie. Il convient donc d'établir une ration équilibrée en protéines et avec un BACA proche de zéro afin de limiter les risques de dystocies et permettre au veau de démarrer ensuite sa croissance de manière optimale.

1.2.1.1.3 Intervention de l'éleveur

L'éleveur a aussi un rôle à jouer extrêmement important dans le bon déroulement du vêlage. Comme Bendali (2008a) l'explique dans ses écrits, il doit connaître les signes annonciateurs du vêlage (hyperactivité, baisse d'appétit, cassure de la queue,...), savoir réaliser l'examen préalable de l'animal (fouille vaginale et transrectale, prise de température...) et disposer du bon matériel (vêlease,...) pour pouvoir réagir et intervenir rapidement si le vêlage se complique. En effet, en cas de dystocie légère, si l'éleveur sait comment agir, il peut éviter au veau de précieuses minutes de souffrance et lui permettre un meilleur départ. Dans leurs travaux, Villetaz Robichaud *et al.* (2017) ont étudié l'impact d'une intervention précoce de l'éleveur lors du vêlage sans qu'il n'y ait vraiment besoin afin de voir si cela influençait la santé et la croissance des veaux. Ils en concluent un impact nul, mais remettent cependant en cause leurs résultats du fait d'un nombre trop faible d'animaux inclus dans l'étude. Ils citent au sein de leur discussion d'autres études qui ont révélé un impact négatif d'une assistance précoce de l'éleveur au vêlage.

On peut donc conclure que l'éleveur doit savoir détecter le moment adéquat de son intervention afin de donner le meilleur départ possible au veau nouveau-né.

1.2.1.2 La prise colostrale

À sa naissance le jeune veau présente un système immunitaire non complètement opérationnel. De plus, durant la gestation, le placenta ne permet pas le passage des anticorps maternels du sang de la mère vers le sang du fœtus. Le veau naît donc dépourvu de défenses immunitaires et est extrêmement sensible au moindre agent pathogène. C'est uniquement via le colostrum qu'il va acquérir les anticorps maternels ainsi que des cellules immunitaires qui le protégeront jusqu'à ce que son propre système immunitaire puisse prendre le relais. La buvée colostrale est donc un élément primordial des premiers instants de vie du veau (Bendali, 2008b).

1.2.1.2.1 Composition du colostrum

Le colostrum est le nom donné à la première sécrétion lactée produite par la mamelle de la vache à la naissance du veau. Comme nous pouvons le voir dans les travaux d'Abdou et al. (2012) synthétisés dans le graphique de la **figure 6**, le colostrum a une composition bien différente de celle du lait. En effet, il est beaucoup plus riche en protéines (environ 144 g/L contre 32 g/L dans le lait), plus riche en lipides (environ 61 g/L contre 36 g/L dans le lait) et plus pauvre en lactose (environ 25 g/L contre 40 g/L dans le lait).

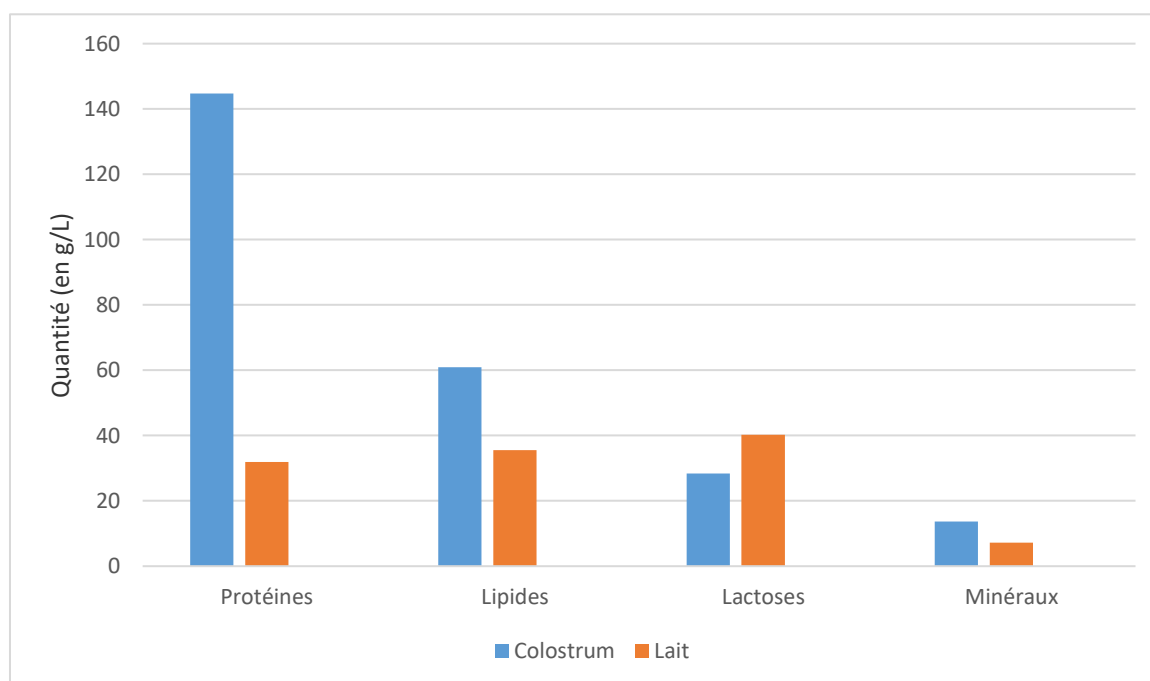


Figure 6 : Comparaison des taux des composants majeurs du colostrum et du lait chez les bovins selon Abdou et al. (2012)

Cette différence de composition s'explique notamment par une composition très différente de la fraction protéique présente dans le colostrum par rapport à celle du lait. En effet, comme représenté sur la **figure 7**, les protéines du colostrum sont composées de 60 à 80 % par des anticorps maternels essentiels pour l'immunité du veau qu'on ne retrouve pas dans le lait (Abdou et al., 2012 ; Costa et al., 2021). La majorité sont des IgG, mais on retrouve aussi une portion non négligeable d'IgA et d'IgM. Les 20 à 40 % restants correspondent à l'albumine et à d'autres protéines diverses. Cette proportion d'anticorps dans le colostrum varie en fonction des animaux, mais aussi des espèces. Dans leur étude Kessler et al. (2020) rapportent une concentration moyenne de 84,2

mg/mL d'IgG dans les colostrums testés. Mais les taux d'IgG mesurés par race sont assez inégaux. Ils mesurent des taux à 123,6mg/mL d'IgG chez la montbéliarde contre 81,2 mg/mL d'IgG chez la charolaise. Le colostrum d'une vache montbéliarde est donc en moyenne plus protecteur pour son veau contre les agents pathogènes que celui d'une vache charolaise.

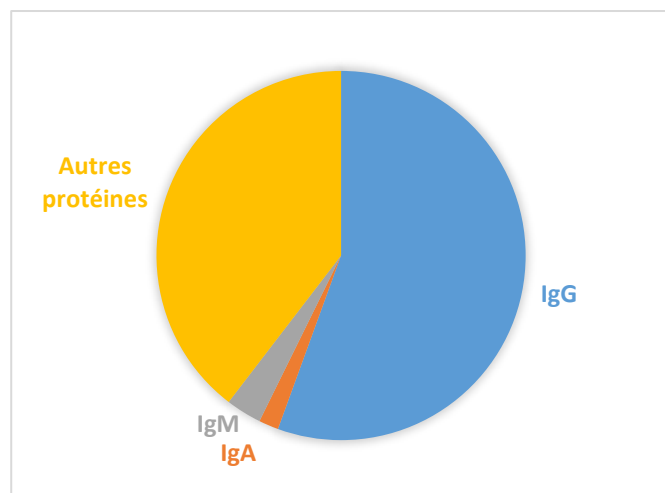


Figure 7 : Composition de la fraction protéique du colostrum selon Abdou *et al.* (2012)

La fraction lipidique du colostrum est constituée principalement d'acides gras et d'esters méthyliques tels que l'acide palmitique (C16:0), l'acide oléique (C18:1) ou encore l'acide linoléique (C18:2). Enfin, le colostrum est riche en minéraux essentiels pour le veau : il contient du calcium, du phosphore, du potassium du sodium et du magnésium ainsi que de nombreux oligo-éléments (zinc, cuivre, cobalt...) à des taux deux à cinq fois plus élevés que ceux du lait (Abdou *et al.*, 2012). Le colostrum comporte aussi des éléments mineurs comme des enzymes (lactoperoxydase, plasmine, lysozyme...) favorisant la lutte du système immunitaire contre les microorganismes ainsi que des hormones (IGF-1, IGF-2, insuline, GnRH...) qui vont stimuler le métabolisme de certains organes.

1.2.1.2.2 Optimiser la prise colostrale

Comme vu précédemment, le colostrum apporte théoriquement tous les éléments essentiels pour permettre au veau de bien démarrer sa vie. En pratique, il ne suffit pas forcément que le jeune veau reçoive du colostrum pour que celui-ci ait une bonne immunité. Costa *et al.* (2021), Gamsjäger *et al.* (2020) et bien d'autres auteurs s'accordent pour dire qu'un mauvais colostrum présente une concentration en IgG inférieure à 50 g/L et qu'un bon colostrum quant à lui a une concentration supérieure à 100 g/L. Or, certaines vaches peuvent produire un colostrum de mauvaise qualité n'apportant pas une quantité suffisante d'anticorps à leur veau. Le dosage précis n'est réalisable qu'en laboratoire et prend du temps pour être effectué.

Dans leur article, Gamsjäger *et al.* (2020) présentent une alternative fiable à ce dosage, réalisable en ferme. En effet, ils ont montré que les valeurs mesurées au réfractomètre de Brix étaient corrélées assez précisément avec le taux d'IgG du colostrum. Ainsi une valeur au réfractomètre de Brix <24 % indique que la concentration en IgG est <100 g/L et une valeur >32 % indique une concentration en IgG >150 g/L. De ce fait, depuis une vingtaine d'années, on recommande aux éleveurs de récupérer quelques jets de colostrum pour doser le taux en IgG afin

de connaître sa qualité et pouvoir supplémenter le veau au besoin. La supplémentation peut être réalisée soit avec du colostrum congelé de bonne qualité provenant d'une autre vache du cheptel, soit à partir de colostrum de synthèse trouvé dans le commerce.

D'autre part, le délai entre la naissance du veau et la prise colostrale joue un rôle très important dans la bonne immunité du veau nouveau-né. En effet, l'intestin du veau n'est perméable aux anticorps maternels que durant ses premières heures de vie, selon une cinétique d'absorption décroissante. Selon Godden et al. (2019), il faut que le jeune veau reçoive 10 à 12 % de son poids en colostrum juste après sa naissance pour optimiser son immunité et limiter les risques d'affections néonatales. Il est donc très important que l'éleveur surveille que le veau ingère bien entre trois et quatre litres de colostrum de qualité durant ses six premières heures de vie et un total de six litres durant ses 24 premières heures ; quitte à forcer cette prise en trayant la vache et en sondant le veau. Al Mawly et al. (2015) font la même constatation. Dans leur expérimentation les veaux ayant reçu un colostrum de qualité durant leurs deux premières heures de vie étaient significativement moins sujets aux diarrhées que les veaux n'en ayant pas reçu.

1.2.2 Facteurs augmentant la pression infectieuse

1.2.2.1 Ambiance et hygiène du bâtiment

1.2.2.1.1 Type de bâtiment et ambiance

En élevage allaitant, deux types de bâtiment sont communément utilisés. D'une part, on retrouve des bâtiments anciens appelés stabulations entravées, souvent assez bas de plafond, les vaches y passent l'hiver attachées par une corde au mur. Les veaux sont libres de se déplacer dans tout le bâtiment, mais restent la plupart du temps à proximité de leur mère. Ces bâtiments présentent l'avantage de bien garder la chaleur et de rester assez propres, car les vaches ne font pas leurs déjections directement dans la litière où elles se couchent. Mais ils sont souvent mal ventilés et cela pose des problèmes avec notamment des taux d'humidité élevée, ce qui favorise le développement des *Escherichia coli*. De plus, on observe une accumulation d'ammoniac dans l'air qui est un facteur de risque d'atteinte respiratoire, mais aussi de diarrhées néonatales selon Bendali et al. (1999). D'autre part, on retrouve des bâtiments plus récents appelés stabulations libres. Elles sont plus hautes afin de permettre le passage des tracteurs. Les vaches avec leurs veaux sont libres dans l'ensemble du bâtiment avec une litière paillée au sol. Ces bâtiments sont plus économiques et plus respectueux du bien-être animal, mais ils ont aussi des inconvénients. En effet Gulliksen et al. (2009) et Tamrat et al. (2020) ont mis en évidence dans leurs travaux que les veaux vivant en stabulation libre présentaient un risque relatif plus élevé d'être atteints de diarrhées néonatales par rapport aux veaux vivants en stabulation entravée. Ceci s'explique de deux manières. Comme nous le détaillerons par la suite, l'hygiène du bâtiment est primordiale pour limiter les infections, or en stabulation libre l'hygiène a tendance à se dégrader plus rapidement qu'en stabulation entravée. Par ailleurs, en stabulation libre, il y a un risque de surdensité animale pouvant être à l'origine d'une dégradation encore plus rapide de l'hygiène de l'étable. D'autre part, ces bâtiments sont souvent trop volumineux pour le nombre d'animaux qu'ils peuvent accueillir ce qui impacte directement la température au sein du bâtiment. Combiné à des courants d'air, cela accentue encore plus les risques pour les veaux d'être sujets aux diarrhées et aux problèmes respiratoires (Cho et Yoon, 2014).

1.2.2.1.2 Hygiène

L'hygiène du bâtiment est souvent incriminée lors d'épisodes de diarrhées néonatales en élevage. Cela s'explique de plusieurs façons. Tamrat et al. (2020) ont montré que le risque relatif de diarrhées néonatales est multiplié par deux lorsque l'hygiène du bâtiment est dégradée. En effet, en stabulation, la litière se souille rapidement avec les déjections des animaux, ce qui entraîne un développement exponentiel des agents pathogènes sous l'effet de la maturation de la litière. Les jeunes veaux y sont particulièrement sensibles du fait de leur système immunitaire fragile et du temps qu'ils passent couchés dans la paille. Ménard et Capdeville (2008) conseillent dans le cadre d'un bâtiment aire paillée d'apporter tous les jours 1 à 1,2 kg de paille sèche par mètre carré afin de garder une stabulation propre tout en évitant une trop forte accumulation de paille qui entrainerait une augmentation excessive de la température de la litière en son centre et donc favoriserait le développement des agents pathogènes. Ils recommandent aussi de curer assez régulièrement l'étable afin de retirer la paille contaminée et limiter le développement des agents pathogènes. Dans leur étude, Gulliksen et al. (2009) suggèrent en élevage bovin laitier de curer les box individuels où sont installés les veaux après leur naissance au moins une fois par semaine afin de réduire les risques de diarrhées néonatales. Bendali et al. (1999), quant à eux, ont observé qu'il était plus intéressant pour diminuer les risques de diarrhées néonatales d'effectuer un curage complet de la stabulation en fin de période de vêlage, juste après que les vaches soient retournées à l'herbe plutôt qu'un curage juste avant le commencement de la saison de vêlage.

1.2.2.2 *Répartition des lots et densité animale*

1.2.2.2.1 Densité animale

Une autre problématique rencontrée en stabulation libre est le nombre trop important de vaches, et donc de veaux, dans une même case. En effet, plusieurs auteurs concluent tous dans leurs articles que la surdensité animale est un facteur de risque de diarrhées néonatales. Tamrat et al. (2020) quant à eux observent qu'en élevage laitier les veaux vivant en groupe présentent deux fois plus de risques de subir un épisode diarrhéique que les veaux vivant isolés dans des cases individuelles. Ceci est dû au fait que la surdensité animale accélère la contamination de la litière favorisant un développement rapide des agents pathogènes à l'origine de diarrhée. Mais surtout, on observe une augmentation des contacts veau-veau et veau-vache favorisant la dissémination des agents pathogènes des individus porteurs sains ou malades aux autres animaux du troupeau. Dans leur livre, Ménard et Capdeville (2008) expliquent que pour éviter la surpopulation des bâtiments et respecter le bien-être animal il faut compter en stabulation libre 11 m² par vache et 1,5 m² par veau dans les cases collectives lorsque ceux-ci font moins de 150 kg.

Dans leur étude, Gulliksen et al. (2009) font aussi la constatation que la taille du troupeau influence les risques de diarrhées néonatales, car ils ont calculé un risque de contamination 3,4 fois supérieur dans les troupeaux comportant plus de 70 femelles allaitantes. Bendali et al. (1999) ont un résultat différent dans leur expérimentation et concluent que la taille du troupeau n'est pas un facteur de risque de diarrhées néonatales. L'implication de ce facteur est donc à nuancer.

1.2.2.2.2 Mise en lot

L'allotement des jeunes veaux après leur naissance est un élément auquel les éleveurs doivent réfléchir pour limiter les risques de diarrhées néonatales. En effet, faire des lots de veaux d'âges hétérogènes augmente les risques de diarrhées, car les veaux plus âgés, moins sensibles aux agents pathogènes à l'origine d'entérites, sont souvent porteurs sains. En effet, dans leur étude, Tamrat et al. (2020) ont mis en évidence que les veaux âgés de moins de six mois avaient deux fois plus de risques de présenter un épisode diarrhéique que ceux ayant entre 6 et 12 mois. Les veaux plus jeunes sont plus sensibles à ces agents pathogènes et vont se contaminer auprès des veaux plus âgés engendrant ainsi des épisodes diarrhéiques dans les élevages. De ce fait, il est recommandé aux éleveurs de grouper les vêlages par petits lots afin d'obtenir après sevrage des lots de veaux d'âges homogènes et donc limiter les risques de diarrhées néonatales.

Il existe de nombreux facteurs de risque favorisant les épizooties de diarrhées néonatales. Ils peuvent être classés en deux catégories :

- **Les facteurs de risque engendrant une immunité insuffisante du veau. On retrouve dans cette catégorie notamment le vêlage difficile et le défaut de transfert colostrale**
- **Les facteurs de risque à l'origine d'une forte pression infectieuse dans l'environnement. On peut citer les problèmes d'ambiance et d'hygiène dans les bâtiments ou encore la surdensité animale.**

Ces facteurs de risque sont des points clefs pour lesquels l'éleveur doit trouver des solutions s'il veut limiter les épisodes diarrhéiques dans son élevage.

1.3 Traitements conventionnels des diarrhées néonatales

Lors de diarrhée chez le veau nouveau-né, les principaux symptômes observés sont l'émission de selles liquides conduisant à la déshydratation du veau et une acidose plus ou moins marquée. D'autres signes cliniques tels qu'un abattement, de la fièvre ou encore des douleurs abdominales peuvent être décelés, c'est pourquoi un examen clinique approfondi est indispensable (Cho et Yoon, 2014 ; Heller et Chigerwe, 2018). Ainsi, grâce à un examen clinique complet, le vétérinaire va pouvoir mettre en place un traitement principalement symptomatique qui s'articule autour de trois axes. Le premier, qui est l'axe le plus important, vise à corriger le déséquilibre électrolytique et la perte d'eau engendrés par la diarrhée (Doré *et al.*, 2019 ; Smith et Berchtold, 2014). Le second cherche à stimuler le système immunitaire du veau afin de l'aider à lutter contre les pathogènes à l'origine de cette diarrhée. Pour finir, le dernier axe correspond à la mise en place d'un traitement curatif spécifique de certains agents pathogènes. Il n'est pas toujours mis en place. En effet, l'utilisation d'antibiotiques, comme nous le verrons par la suite, n'est pas forcément à recommander de manière systématique. Ils ne sont pas toujours utiles et peuvent même, dans certains cas, avoir des effets délétères. C'est pourquoi il convient de les utiliser avec parcimonie (Heller et Chigerwe, 2018).

1.3.1 L'examen clinique du veau

Un examen clinique minutieux du veau par le vétérinaire est impératif avant que celui-ci puisse décider de la thérapeutique à mettre en place. En effet, ce sont les symptômes exprimés par le veau qui vont lui permettre de choisir le traitement le plus adéquat (Heller et Chigerwe, 2018). Comme nous l'avons vu précédemment, les diarrhées néonatales ont une étiologie multifactorielle avec une implication très fréquente de virus (Cho *et al.*, 2013). Le traitement mis en place est donc très souvent symptomatique et vise à soutenir le veau au mieux afin que celui-ci vienne à bout de l'infection. Deux éléments sont extrêmement importants à évaluer et doivent être mesurés de manière systématique : le taux de déshydratation et le degré d'acidose, car ils témoignent de la gravité de l'affection et sont les paramètres les plus urgents à corriger pour la survie du veau.

1.3.1.1 Déterminer le degré de déshydratation et d'acidose

1.3.1.1.1 Évaluation de la déshydratation

La principale conséquence lors d'entérites néonatales est une forte perte d'eau dans les selles. Lors d'atteintes marquées, cette perte d'eau est telle que le veau n'arrive pas à la compenser et finit peu à peu par se déshydrater jusqu'à en mourir. Une partie du traitement repose donc sur la correction de ces pertes d'eau. Afin d'estimer les volumes de fluides à apporter au veau pour contrebalancer sa diarrhée, différents signes peuvent nous informer sur le pourcentage de déshydratation du jeune veau. En effet, comme l'expliquent Constable *et al.* (1998) et Heller et Chigerwe (2018) dans leurs articles, l'enfoncement de l'œil, l'élasticité de la peau, l'humidité des muqueuses ou encore la protéinémie sont de bons témoins de l'hydratation du veau et permettent d'estimer assez précisément son degré de déshydratation. Les valeurs présentées dans l'article de Heller et Chigerwe (2018) sont référencées dans le **tableau 4**.

| | Taux de déshydratation (en %) | | | | | | | |
|---|-------------------------------|-----|-----|-----------|-----|--------|-----|-----|
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 |
| Enfoncement de l'œil (en mm) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 7 | 8 |
| Disparition du pli de peau (en s) | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Augmentation de la protéinémie (en g/dL) | 0 | 0.2 | 0.5 | 0.7 | 1.0 | 1.2 | 1.4 | 1.7 |
| Humidité des muqueuses | Humides | | | Collantes | | Sèches | | |

Tableau 4 : Estimation du taux de déshydratation chez le veau diarrhéique en fonction de 4 paramètres, modifié de Heller et Chigerwe (2018)

Ainsi un veau présentant un enfoncement du globe oculaire de 4 mm, une persistance du pli de peau durant 6 secondes et des muqueuses collantes sera considéré comme déshydraté à 8 %.

1.3.1.1.2 Évaluation de l'acidose

Les diarrhées néonatales sont la cause la plus importante d'acidose métabolique chez le veau durant son premier mois d'existence. En effet, lors d'entérites, la déshydratation s'accompagne d'une perte d'ions bicarbonates et d'électrolytes (ions sodium, ions chlorure...) diminuant ainsi le pouvoir tampon de l'intestin grêle (Kasari, 1999). De plus, certains glucides échappent à la digestion et à l'absorption dans l'intestin grêle à cause de l'atrophie de ses villosités. Ces glucides représentent alors un riche substrat de fermentation pour les bactéries coliques qui se développent en quantité anormale dans le gros intestin. L'acidification du milieu intestinal favorise d'autant plus le développement de ces bactéries productrices d'acide lactique, ce qui entraîne la création de quantités anormales de D-lactate et L-lactate (Lorenz, 2009). L'augmentation de la D-lactatémie va engendrer chez le veau nouveau-né une altération de sa posture, de son comportement et de ses réflexes palpébraux, tandis que l'acidose associée va engendrer une perte du réflexe de succion voire un état comateux en cas d'acidose sévère (Lorenz et Gentile, 2014). Grâce à ces différents signes cliniques qui évoluent en intensité selon la sévérité de l'acidose, il est possible d'établir une grille de notation (**tableau 5**) afin d'estimer le déficit en base du veau (Dillane *et al.*, 2020 ; Naylor, 1989). Cette valeur du déficit en base nous permet de connaître approximativement la quantité de bicarbonate qu'il faudra apporter lors du traitement pour contrecarrer l'acidose. Cette méthode d'évaluation n'est pas la plus fiable, mais est la seule réalisable au chevet du veau.

| Signe clinique | Déficit en base (mmol/L) chez veau <8 jours | Déficit en base (mmol/L) chez veau >8 jours | Degré d'acidose |
|--|---|---|-----------------|
| Debout, réflexe de succion présent, locomotion normale, oreilles mobiles et veau alerte avec bon appétit | 0 | 5 | Minime |
| Debout, réflexe de succion diminué, veau qui titube, oreilles affaissées, veau affaibli | 5 | 10 | Léger |
| Décubitus sternal, réflexe de succion faible à absent, extrémités fraîches, oreilles tombantes et fraîches | 10 | 15 | Marqué |
| Décubitus latéral, réflexe de succion absent, état comateux, oreilles tombantes, extrémités froides | 15 | 20 | Sévère |

Tableau 5 : Grille d'évaluation de l'acidose et du déficit en base selon les signes cliniques présentés par le veau selon l'étude de Dillane *et al.* (2020)

Une seconde méthode de quantification de l'acidose fait intervenir le dosage des gaz du sang pour connaître le pH sanguin ainsi que la concentration sanguine en bicarbonate. Avec ces valeurs il est alors possible de calculer précisément le déficit en base du veau et de lui apporter la quantité nécessaire de bicarbonate. C'est par cette méthode que Omole *et al.* (2001) ont mis en évidence le fait que les veaux diarrhéiques présentaient en moyenne un pH sanguin, une concentration sanguine en bicarbonate et un déficit en base plus bas que les veaux sains inclus dans l'étude. Cette méthode, bien qu'étant la méthode de choix pour évaluer l'acidose, n'est pas la plus employée, car elle demande plus de temps pour d'obtenir les résultats, l'analyseur ne pouvant être amené sur le terrain et il convient d'agir le plus rapidement possible lorsqu'on se trouve face à un veau en état d'acidose (Dillane *et al.*, 2020 ; Lee *et al.*, 2020). Dans leur étude, Dillane *et al.* (2020) ont montré que l'utilisation de grilles d'évaluation de l'acidose et de la déshydratation était une bonne aide économique pour différencier les veaux diarrhéiques non déshydratés des veaux en état d'acidose ou déshydratés. Ils concluent aussi que ces grilles de notation sont utiles en première approche, mais ne permettent pas d'estimer avec précision la gravité de l'acidose ou de la déshydratation. Pour cela, il conviendrait d'effectuer des analyses de sang afin d'avoir des valeurs précises du déséquilibre à corriger. Pour autant, compte tenu des durées nécessaires à la réalisation de ces analyses, ces grilles sont le meilleur compromis pour soigner rapidement le veau.

1.3.1.2 Autres symptômes à prendre en compte pour le choix du traitement

Plusieurs autres symptômes sont à prendre en compte lors de l'examen clinique, que ce soit à des fins diagnostiques, à des fins pronostiques ou encore pour choisir le traitement le plus adapté. Dans leur ouvrage, Heller et Chigerwe (2018) citent les principaux :

➤ Les caractéristiques de la diarrhée : la couleur, l'odeur, la quantité, la présence de mucus, de sang ou encore du ténesme associé. En effet, tous ces signes peuvent nous indiquer l'implication d'un agent pathogène en particulier et nous aiguiller sur le traitement à mettre en place. Par exemple, en cas de colibacillose, les veaux présenteront une diarrhée très liquide tandis qu'en cas de salmonellose la diarrhée sera plutôt de type fibrino-nécrotique avec possible présence de sang dans les selles (Cho et Yoon, 2014). L'auscultation de la cavité buccale peut aussi apporter des informations quant au diagnostic puisque la présence de lésions de type ulcères sera plutôt en faveur d'une affection virale.

➤ La température de l'animal ainsi que son état corporel : ce sont des facteurs pronostiques qui témoignent de la chronicité de l'infection. Un veau en hypothermie est en train de décompenser et est souvent en hypoglycémie. Son pronostic est donc plus sombre.

➤ La présence de signes de septicémie : des muqueuses violacées, une hyperhémie conjonctivale, la présence d'un liseré gingival ou encore des douleurs articulaires combinées à la diarrhée sont autant de signes annonciateurs de complications septicémiques (Heller et Chigerwe, 2018). Dans ce cas, il faudra mettre en place un traitement antibiotique adapté en plus du traitement de la diarrhée.

1.3.2 Soigner par la fluidothérapie

La fluidothérapie est un processus médical visant à apporter à l'animal une certaine quantité de fluide et d'électrolyte afin de compenser ses pertes (dans notre cas, celles liées à la diarrhée). Elle peut être effectuée par diverses voies d'administration (Heller et Chigerwe, 2018). Par ailleurs, le vétérinaire a à sa disposition un large panel de solutés qu'il convient de choisir avec discernement afin de maximiser les chances de soigner le veau.

1.3.2.1 Choix de la voie d'administration

Dans le traitement des diarrhées néonatales, la fluidothérapie est primordiale, car c'est elle qui va permettre de compenser la déshydratation du veau, corriger son acidose métabolique, restaurer les pertes électrolytiques, rétablir la glycémie et aider à la cicatrisation de l'épithélium intestinal (Constable *et al.*, 2021 ; Doré *et al.*, 2019). Cette fluidothérapie peut être réalisée de différentes manières selon la gravité de l'affection :

➤ Lors d'atteinte modérée, c'est-à-dire en présence d'un veau modérément déshydraté (<8 %) avec une acidose légère et présentant un réflexe de succion normal, on réalisera une fluidothérapie par voie orale (Smith, 2009). Cela permet une réhydratation rapide du veau de manière non invasive.

➤ Lors d'atteinte grave, c'est-à-dire en présence d'un veau en acidose sévère, fortement déshydraté avec un réflexe de succion absent, il est indispensable d'avoir recours à une fluidothérapie par voie intraveineuse (Berchtold, 2009).

Dans leur étude, Doré et al. (2019) avaient envisagé une troisième méthode de réhydratation, la fluidothérapie par voie sous-cutanée. Pour en étudier l'efficacité, ils ont donc comparé l'évolution du volume plasmatique au cours du temps chez des veaux modérément déshydratés ayant reçu une fluidothérapie orale, intraveineuse ou sous-cutanée. Ils ont observé que le volume plasmatique remontait plus lentement chez les veaux réhydratés par voie sous-cutanée (augmentation du volume plasmatique au bout de 4 heures) par rapport à ceux ayant reçu une fluidothérapie orale ou intraveineuse (augmentation du volume plasmatique au bout de 1 heure). Ainsi la réhydratation par voie sous-cutanée, bien que facile à réaliser, ne semble pas être la méthode de choix pour réhydrater un veau.

À noter : il est possible de combiner les techniques de réhydratation. En effet, pour éviter d'avoir à passer de trop gros volumes par voie veineuse, il est possible de commencer une réhydratation par voie intraveineuse afin de rétablir le réflexe de succion chez le veau puis de terminer la réhydratation par voie orale.

1.3.2.2 Choix du fluide le plus adéquat

Une fois la voie d'administration choisie en fonction de l'état du veau, il est important de choisir un fluide qui lui apportera tous les éléments dont il a besoin pour rétablir sa volémie, compenser les pertes ioniques et combattre l'acidose :

➤ Correction des pertes hydriques : lorsqu'on a recours à la fluidothérapie, le premier effet recherché est la compensation des pertes en eau dues à la diarrhée. Ainsi le volume de fluide à apporter est facilement calculable avec la formule suivante (Lacroute, 2014) :

$$\text{Volume à administrer (en L)} = \text{\%déshydratation} \times \text{PV (en kg)} + 0,05 \times \text{PV} + (0,05 \text{ à } 0,13) \times \text{PV}$$

(1)
(2)
(3)

(1) : Correction de la déshydratation

(2) : Besoin d'entretien journalier correspondant à 50 mL/kg/j

(3) : Compensation des pertes fécales journalières soit 50 à 130 mL/kg/j selon le type de diarrhée.

Ainsi pour un jeune veau pesant 45 kg et déshydraté à 10 % il faudra lui apporter entre 9 et 12,5 L de soluté en une journée pour rétablir son équilibre hydrique. Face à un tel volume, on privilégiera au maximum la réhydratation par voie orale lorsque cela sera possible. S'il faut procéder à une fluidothérapie intraveineuse, Berchtold (2009), et Smith et Berchtold (2014) préconisent de ne pas dépasser un débit de 80 mL/kg/h. Pour eux, le débit de perfusion optimal oscille entre 30 et 50 mL/kg/h afin d'éviter une surhydratation ou un œdème pulmonaire tout en permettant une réhydratation rapide du veau. Une fois les pertes compensées, Constable et al. (2021) conseillent de poursuivre une fluidothérapie de soutien par voie orale pendant 2 à 4 jours le temps que la diarrhée se régularise afin d'éviter que le veau ne se déshydrate de nouveau.

➤ Compensation des pertes électrolytiques : chez un veau sain, la natrémie est d'environ 142 mmol/L, la kaliémie de 4 à 5 mmol/L et la chlorémie aux alentours de 102 mmol/L, selon la thèse de Torche (2014). Lors de diarrhées néonatales, la perte d'eau s'accompagne d'une perte d'électrolytes à l'origine d'une hyponatrémie, d'une hypokaliémie et plus rarement d'une hypochlorémie. La réalisation d'une fluidothérapie avec un fluide dépourvu de soluté engendrerait une dilution accentuée du sodium au sein du liquide extracellulaire. Cela aurait pour conséquence une entrée d'eau dans les cellules pouvant compromettre leur métabolisme, voire les faire éclater et pourrait engendrer un œdème, notamment cérébral. Il est donc important d'apporter un fluide comportant une concentration en sodium et en chlore proche des concentrations physiologiques du veau. Pour une fluidothérapie intraveineuse Berchtold (2009) et Constable et al. (2021) préconisent l'emploi de bicarbonate de sodium à 1,3 % afin d'apporter une concentration en sodium de 155 mmol/L permettant de compenser la perte en sodium tout en restant proche des concentrations physiologiques. De plus, il est recommandé de ne pas dépasser une concentration en chlore de 100 mmol/L. Lors de fluidothérapie par voie orale, bien qu'il n'y ait pas encore de consensus quant à la teneur optimale du fluide en sodium, la plupart des recherches effectuées sur le sujet suggèrent une concentration en sodium comprise entre 90 et 130 mmol/L. Aussi, la correction de la natrémie semble plus rapide lors de l'utilisation de fluide contenant environ 120 mmol/L de sodium (Heller et Chigerwe, 2018 ; Smith, 2009). De même, pour le chlore, Smith (2009) conseille d'utiliser des fluides avec une concentration comprise entre 40 et 80 mmol/L. Enfin, pour le potassium, des fluides avec une concentration de 10 à 30 mmol/L sont le plus souvent utilisés pour corriger l'hypokaliémie.

➤ Contrecarrer l'acidose : l'acidité du sang est régulée grâce au système tampon des bicarbonates. Or la diarrhée entraîne une perte d'ions bicarbonates dans les selles ce qui engendre une diminution du pouvoir tampon, et une baisse du pH du sang en résulte. Il est donc important d'apporter du bicarbonate dans les fluides utilisés pour réhydrater le veau afin de rétablir le pH sanguin à une valeur physiologique. Dans leur ouvrage, Smith et Berchtold (2014) nous expliquent qu'il est possible de calculer la quantité de bicarbonate à apporter via la fluidothérapie grâce à la formule suivante :

$$\text{Bicarbonates nécessaires (mmol)} = \text{PV (en kg)} \times \text{déficit en base (mmol/L)} \times 0,6$$

Le coefficient 0,6 correspondant au volume de distribution du bicarbonate.

Selon Berchtold (2009), ce calcul correspond à peu près à l'administration de 10 % du poids vif du veau en bicarbonate de sodium à 1,3 %, soit 4 litres pour un veau de 40 kg. Il convient d'apporter les bicarbonates par voie intraveineuse uniquement, car par voie orale, une telle quantité engendrerait une augmentation durable du pH de la caillette et donc un dérèglement de l'ensemble du tube digestif.

Pour résumer tout cela, Constable et al. (2021) proposent un arbre décisionnel pouvant être utilisé sur le terrain en fonction des signes cliniques présentés par le veau (**figure 8**).

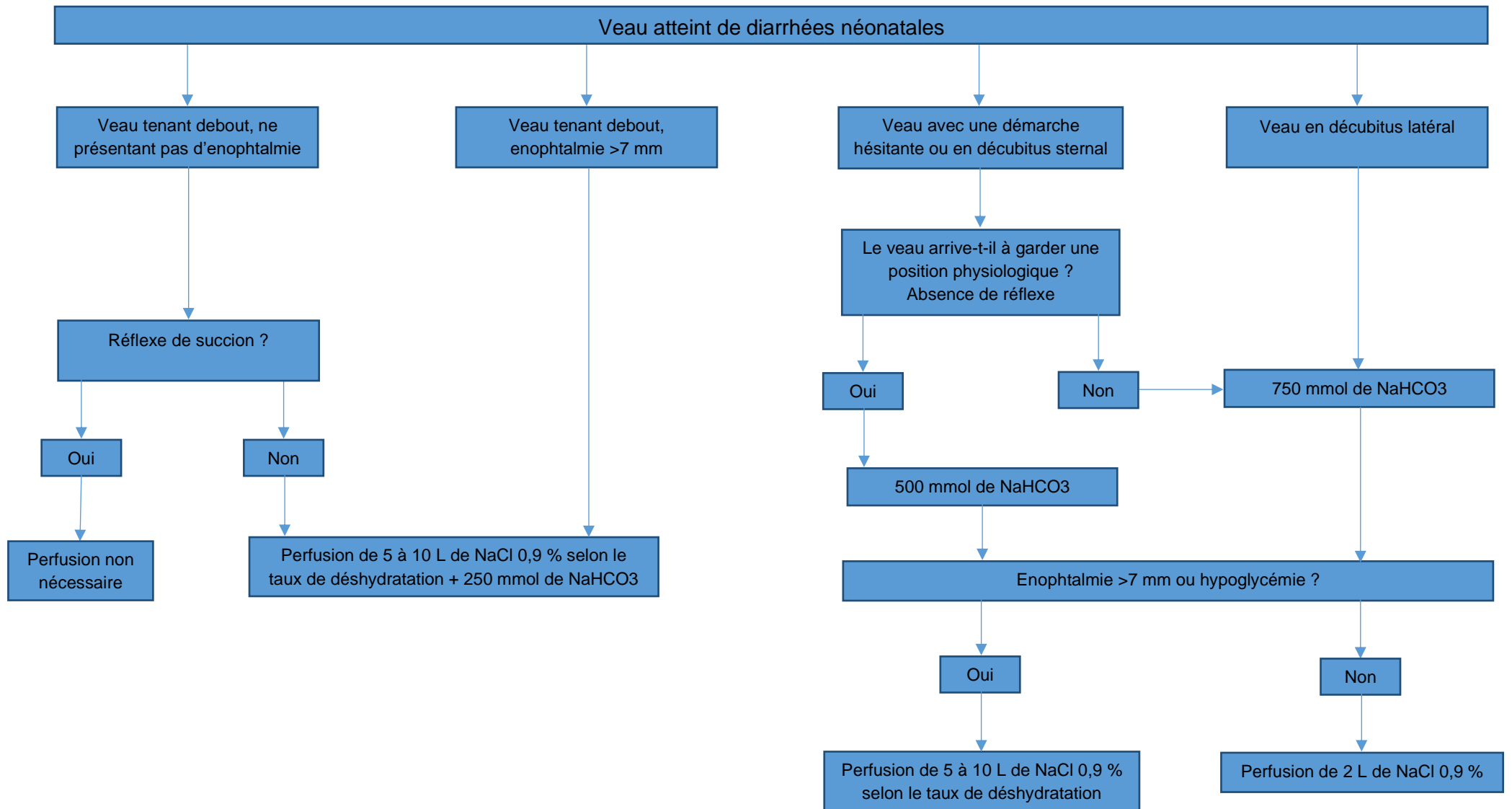


Figure 8 : Arbre décisionnel pour la mise en place de la fluidothérapie optimale en fonction des signes cliniques exprimés par le veau, adaptée de Constable et al. (2021)

1.3.3 Les traitements symptomatiques

Bien que le principal traitement des diarrhées néonatales soit la fluidothérapie, il est possible de mettre en place d'autres traitements de soutien du système immunitaire et du système digestif afin de permettre au jeune veau de mieux récupérer et d'être moins douloureux. Les différentes familles de médicaments utilisées sont :

➤ Des analgésiques : les épisodes diarrhéiques peuvent être accompagnés de spasmes intestinaux et de douleurs abdominales. L'utilisation d'un analgésique va permettre de limiter la douleur et le stress engendrés par la maladie et va aider le veau à se rétablir plus rapidement. En effet, dans leur étude, Philipp et al. (2003) ont montré que la réalisation d'une seule injection de méloxicam, qui est un analgésique, mais aussi un AINS, entraîne une diminution significative de la fièvre du fait de son action antipyrétique, des signes de douleurs abdominales et de la déshydratation chez les veaux inclus dans l'étude. Ils observent également une amélioration de l'état général, de la consistance des selles et la reprise de l'alimentation par rapport aux veaux ayant reçu un médicament placebo. Ainsi réaliser une injection unique de méloxicam à la dose de 0,5 mg/kg en complément du traitement conventionnel va permettre un rétablissement plus rapide (Constable, 2009).

➤ Des anti-inflammatoires : Ils peuvent être administrés au veau nouveau-né pour leur action antipyrétique, pour réduire l'inflammation au niveau des cellules intestinales et limiter les effets d'une éventuelle septicémie secondaire à l'atteinte digestive (Constable, 2009). Dans leur article, Heller et Chigerwe (2018) conseillent d'utiliser des AINS tels que la flunixin-méglumine à la dose de 1,1 mg/kg ou le méloxicam à la dose de 0,5 mg/kg. Cependant l'utilisation de ces molécules n'est pas anodine. En effet, les AINS sont des molécules néphrotoxiques, il convient donc de bien réhydrater le veau avant de lui administrer de telles substances. De plus, il ne faut pas administrer ces molécules sur de trop longues périodes, car elles peuvent être à l'origine d'ulcères perforants de la caillette. Pour ces raisons, il est préconisé de ne pas dépasser trois injections d'AINS à la suite. Constable (2009) ne recommande pas non plus l'utilisation prolongée d'AINS, cette fois-ci du fait de leur action immunosuppressive. Ainsi l'utilisation systématique de méloxicam dans le traitement des diarrhées néonatales semble être fortement recommandée du fait de sa valence analgésique et de sa valence anti-inflammatoire.

➤ Des agents absorbants et protecteurs de la muqueuse intestinale : Le kaolin, la smectite, la pectine ou encore le charbon actif sont connus pour fixer les toxines présentes dans le tube digestif et tapisser la muqueuse intestinale pour lui conférer une protection supplémentaire contre les agents pathogènes. Leurs actions bénéfiques sont à nuancer, car aucune étude n'établit l'existence d'une réelle efficacité de ces agents (Constable, 2009).

➤ Des molécules agissant sur la motilité intestinale : Ces molécules telles que l'atropine sont parfois utilisées, car elles permettent de limiter la diarrhée, même si cela reste discutable. En effet, lors d'atteintes digestives, la diarrhée est un mécanisme de défense permettant d'éliminer efficacement le surplus d'agents pathogènes et de toxines. Réduire la motilité intestinale, voire la stopper, va donc entraîner l'accumulation de bactéries et de toxines pouvant aggraver l'atteinte initiale. De ce fait, il n'est pas recommandé d'avoir recours à ces molécules (Constable, 2009).

1.3.4 Utilisation de médicaments curatifs ciblant un pathogène

Il existe différents médicaments pouvant être utilisés en complément de la fluidothérapie et des traitements symptomatiques. Seulement, ceux-ci sont spécifiques de certains pathogènes. Il est donc important d'effectuer des tests en amont pour être sûr que le pathogène sensible au médicament est bien présent et s'assurer que le traitement curatif mis en place ne sera pas inutile.

1.3.4.1 Mise en évidence des agents pathogènes

Aujourd'hui, il existe deux catégories de tests capable d'identifier un ou plusieurs agents pathogènes pouvant être réalisés. Ils présentent chacun des avantages et des inconvénients :

➤ Les tests en laboratoire : ils sont considérés comme les tests de référence. Ils sont réalisés pour la plupart sur les selles du jeune veau, mais certains sont réalisés sur sang. Ces tests ont une sensibilité et une spécificité quasi parfaite et permettent donc d'établir un diagnostic de certitude. Cependant, leurs délais de réponse sont de quelques jours. Chaque catégorie d'agent pathogène a une technique de référence différente. Pour les agents viraux, la technique de référence est la PCR, car elle présente une spécificité de 100 % (Cho et Yoon, 2014). Cette technique consiste à dupliquer, si elle est présente dans l'échantillon, une séquence d'ADN connue du virus qu'on recherche afin de pouvoir l'identifier. La détection des parasites tels que *C. parvum* s'effectue par identification des ookystes dans les selles par la technique de flottation. Celle-ci consiste à diluer des selles dans un liquide de densité supérieure à celle des œufs de parasites afin qu'ils remontent à la surface et puissent être visualisables au microscope. C'est une méthode rapide et peu coûteuse, malgré sa mauvaise sensibilité puisqu'il faut au minimum 500 000 œufs dans un gramme de selle pour détecter la présence de *C. parvum* (Cho et Yoon, 2014). La PCR ainsi que l'identification au microscope après coloration à la fuchsine peuvent aussi être utilisées comme examen de référence (Muccio *et al.*, 2004). Enfin, les agents bactériens quant à eux sont recherchés par culture sur milieu gélosé et identification selon leurs caractéristiques biochimiques (Cho et Yoon, 2014 ; Muktar *et al.*, 2015).

➤ Des tests rapides réalisables au chevet du patient : Ces tests se développent depuis quelques années. Ils ont l'avantage d'apporter un diagnostic rapide et d'avoir une bonne spécificité, mais leur sensibilité n'est pas toujours très bonne. Ces tests consistent pour la plupart en un dosage immunoenzymatique par capture d'antigènes. Il convient de délayer une faible quantité de selles dans un diluant et de mettre ce mélange en contact avec la bandelette servant de support au dosage immunoenzymatique. Au bout d'une dizaine de minutes, le résultat est alors visualisable. Dans leur étude, Cho et al. (2012) ont voulu évaluer la sensibilité et la spécificité d'un de ces tests rapides permettant de mettre en évidence les Coronavirus, les Rotavirus, les *E. coli* K99+ et *C. parvum* par rapport à la technique de référence qu'est la PCR. Ils ont observé que la sensibilité du test était médiocre (au minimum 42,3 % pour les Rotavirus et 81,5 % au maximum pour *C. parvum*), mais que la spécificité était excellente, presque 100 %, sauf pour les Coronavirus. Ils concluent donc que ce test est bien apte à détecter les Rotavirus, les *E. coli* K99+ et *C. parvum*. Muccio et al. (2004) ont réalisé la même étude sur deux tests rapides permettant de mettre en évidence *C. parvum* et arrivent aux mêmes conclusions.

1.3.4.2 Traitements spécifiques

1.3.4.2.1 Les antibiotiques

Chez un veau présentant une entérite néonatale, l'utilisation des antibiotiques est assez controversée. En effet, dans ses travaux Constable (2004) a constaté que l'administration par voie orale de pénicilline, de chloramphénicol ou encore de néomycine engendrait une augmentation de l'incidence des diarrhées et des retards de croissance chez les veaux. De même, dans leur étude, Martin et al. (2021) ont testé l'impact de l'administration prophylactique d'une dose unique de tulathromycine à la concentration de 2,5 mg/kg peu de temps après la naissance sur la flore intestinale et l'incidence des diarrhées. Cette expérimentation a mis en évidence que ce traitement avait un impact négatif sur le microbiote intestinal engendrant un risque accru d'inflammation intestinale et de diarrhées néonatales. Il apparaît donc que l'utilisation d'antibiotiques ne doit pas être systématique lors de diarrhées néonatales puisqu'une utilisation irraisonnée peut entraîner des conséquences néfastes pour l'animal. En effet, il existe de nombreux agents pathogènes à l'origine des diarrhées et la plupart ne sont pas bactériens (Cho *et al.*, 2013). Ainsi traiter aux antibiotiques de manière systématique sans examen préalable revient le plus souvent à effectuer un traitement inutile, qui dégradera encore plus le microbiote intestinal déjà endommagé par la diarrhée et pourra favoriser le développement de résistance à l'antibiotique s'il ne présente pas le bon spectre d'action. Seuls deux cas bien particuliers nécessitent, de manière consensuelle, l'utilisation d'antibiotiques sans examen complémentaire préalable : les diarrhées néonatales chez un veau de moins de sept jours ou les diarrhées ayant engendré des signes de septicémie. Dans ces cas, Heller et Chigerwe (2018) conseillent l'utilisation d'un antibiotique avec un spectre d'action visant prioritairement les bactéries Gram négatives puisque la majorité des bactéries intestinales appartiennent à cette catégorie. Dans les autres cas, il convient d'effectuer des tests comme expliqué précédemment afin d'être sûrs d'avoir affaire à une bactérie avant de mettre en place une antibiothérapie. Une fois l'agent bactérien identifié, l'antibiothérapie peut être mise en place selon 4 critères (Constable, 2009) :

- Choisir un antibiotique actif contre la bactérie incriminée.
- Apporter une concentration en antibiotique suffisante sur le lieu de l'infection pour éradiquer la bactérie.
- Effectuer le traitement sur une période suffisante pour éliminer toutes les bactéries pathogènes.
- Limiter au maximum le développement et le transfert de gènes de résistance.

Enfin, la réussite du traitement antibiotique va aussi dépendre de la voie d'administration choisie. Les diarrhées engendrées par un agent bactérien se compliquent régulièrement en septicémie. Il faut donc apporter un antibiotique pouvant à la fois agir dans le tube digestif et dans le sang. Les antibiotiques injectables sont donc plus appropriés que les antibiotiques donnés par voie orale, car ces derniers vont avoir du mal à passer la barrière digestive afin de lutter contre les bactéries à l'origine de la septicémie. Ainsi, Constable (2009) recommande l'utilisation d'amoxicilline ou d'ampicilline injectable à la concentration de 10 mg/kg comme traitement antibiotique de première intention. L'utilisation d'un aminoside tel que la gentamicine peut aussi être envisagée, mais dans ce cas il faut faire attention aux temps d'attente qui sont extrêmement longs.

1.3.4.2.2 Les traitements spécifiques de *C. parvum*

Lorsque *C. parvum* est décelé comme étant à l'origine des diarrhées néonatales, plusieurs molécules peuvent être employées :

➤ Le traitement de première intention est l'halofuginone. Cette molécule est à utiliser en préventif selon la RCP, mais elle est également utilisée en curatif sur le terrain. Il convient de l'administrer une fois par jour durant 7 jours dès les premiers jours de vie du veau en préventif ou dès l'apparition des premiers symptômes en curatif sinon le parasite a le temps de se développer en trop grand nombre et le traitement perd grandement en efficacité. Il est important d'administrer la molécule au moment d'un repas, puisqu'elle présente une certaine toxicité pour la paroi du tube digestif (Constable, 2009 ; Silverlås *et al.*, 2009).

➤ L'Azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides, référencé par Constable (2009) comme étant efficace pour lutter contre *C. parvum*. Cette molécule est à utiliser plutôt en seconde intention lorsque le traitement à l'halofuginone n'a pas fonctionné puisque c'est un traitement coûteux principalement utilisé en médecine humaine contre certaines atteintes respiratoires telles que la tuberculose.

➤ Enfin, depuis quelques années, la paromomycine a rejoint le marché des molécules actives contre la cryptosporidiose. Bien que son mécanisme d'action ne soit pas connu, son efficacité a été prouvée par différentes études. En effet, Viu *et al.* (2000) ont démontré qu'un traitement à base de paromomycine à la dose de 100 mg/kg par jour pendant trois jours présentait une bonne efficacité pour traiter la cryptosporidiose chez l'agneau. Par extension, Constable (2009) conseille d'utiliser la paromomycine chez le veau à la dose de 100 à 200 mg/kg et par jour pendant 3 jours pour traiter la cryptosporidiose.

Le traitement des diarrhées néonatales est principalement symptomatique. Il est donc nécessaire d'effectuer un examen clinique précis et complet du jeune veau pour évaluer au mieux les déséquilibres dont il souffre et mettre en place le traitement le plus adapté à ses besoins. Celui-ci s'articule autour de trois axes :

- **La fluidothérapie qui est l'axe le plus important. En effet, elle va permettre de compenser les pertes d'eau engendrées par la diarrhée, mais aussi de rétablir l'équilibre électrolytique et l'équilibre acido-basique.**
- **Des traitements de soutien qui vont permettre au veau de se rétablir plus rapidement et de booster son système immunitaire.**
- **Des traitements curatifs spécifiques d'un pathogène lorsque celui-ci a pu être identifié. C'est le cas notamment des traitements contre *C. parvum* ou de l'antibiothérapie.**

2 L'antibiothérapie et la notion d'antibiorésistance : focus sur le cas des *E. coli* chez le veau nouveau-né

L'antibiorésistance est définie par la communauté scientifique comme le phénomène qui consiste, pour une bactérie, à être résistante aux antibiotiques. En effet, lorsqu'elles sont mises au contact d'antibiotiques, les bactéries sensibles peuvent évoluer et développer des mécanismes de défense afin d'échapper à leur action (Munita et Arias, 2016). Ce phénomène se réalise aussi bien chez les bactéries pathogènes que chez les bactéries commensales de l'organisme, que ce soit chez l'Homme, les animaux ou directement au sein de l'environnement. De plus, lorsque cette résistance a été acquise par une espèce bactérienne, celle-ci peut la transmettre à d'autres espèces et contribuer à la diffusion de cette résistance rendant alors l'antibiotique inefficace contre l'ensemble de ces bactéries. Enfin, il ne faut pas non plus oublier l'existence de résistances dites « naturelles » chez certaines bactéries. Celles-ci, de par certaines particularités structurales (par exemple : l'absence de paroi), peuvent être naturellement insensibles à certaines molécules antibiotiques (Munita et Arias, 2016).

2.1 Origine et support de l'antibiorésistance

2.1.1 Le contact répété aux antibiotiques

2.1.1.1 Rappel sur les différents modes d'action des antibiotiques

En médecine vétérinaire bovine, il existe neuf familles d'antibiotiques couramment utilisées pour lutter contre les infections bactériennes. Elles peuvent être classifiées en cinq catégories en fonction de leur mode ou site d'action (**figure 9**) :

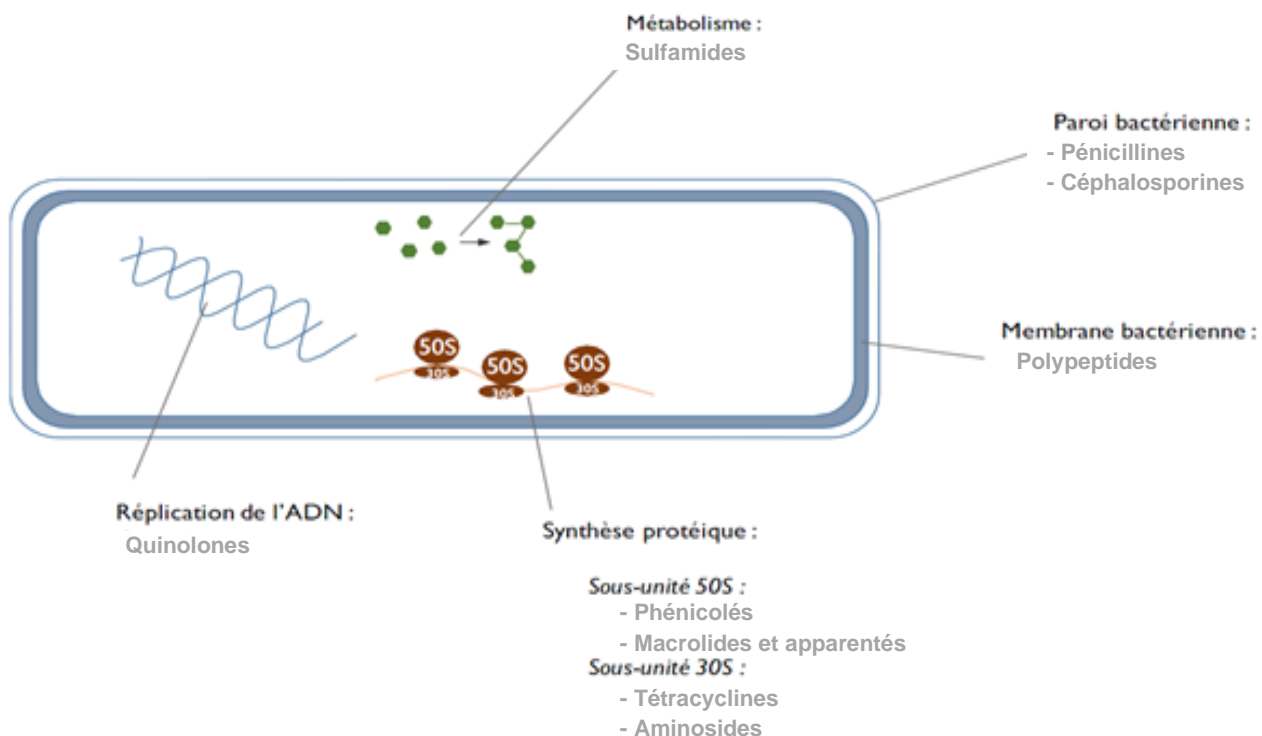


Figure 9 : Mode et site d'action des différentes familles d'antibiotiques utilisées en médecine vétérinaire rurale (schéma personnel)

➤ La première catégorie d'antibiotiques agit sur la paroi bactérienne. Ces molécules bloquent la synthèse du peptidoglycane qui est l'un des constituants principaux de la paroi bactérienne. En effet, ces antibiotiques jouent un rôle de substrat « suicide » auprès des enzymes qui synthétisent les peptidoglycanes et empêchent leur formation. Sans peptidoglycane, les bactéries perdent leur rigidité membranaire, ce qui diminue leur résistance à la pression osmotique et les fait éclater. Ces antibiotiques sont donc des molécules bactéricides, car elles entraînent la mort de la bactérie. On retrouve dans cette catégorie toutes les molécules appartenant au groupe des **béta-lactamines**, notamment les **pénicillines** et les **céphalosporines** (Suárez et Gudiol, 2009 ; Uddin *et al.*, 2021). Ces molécules sont plus efficaces sur les bactéries Gram positives, car elles arrivent facilement à traverser la paroi externe et à entrer dans le cytoplasme pour agir sur les enzymes productrices de peptidoglycanes. Elles peuvent aussi être utilisées contre les bactéries Gram négatives, mais auront plus de mal à traverser la membrane externe qui peut contenir des béta-lactamases. C'est pourquoi elles peuvent être couplées à d'autres molécules telles que l'acide clavulanique, puissant inhibiteur des béta-lactamases, afin de les aider à se frayer un chemin jusque dans le cytoplasme de la bactérie.

➤ La deuxième catégorie d'antibiotiques agit sur la membrane bactérienne. Ces molécules sont composées de deux pôles, l'un hydrophile et l'autre hydrophobe, ce qui leur permet de s'insérer dans la membrane plasmique des cellules. Une fois intégrées à la membrane, elles vont former un pore membranaire permettant une entrée d'eau dans la bactérie qui va finir par éclater. Ces molécules ont donc une activité bactéricide. On retrouve dans cette catégorie toutes les molécules de la famille des **polypeptides** telles que la **colistine** qui en est la cheffe de file. Il convient de faire attention lors de l'utilisation des polypeptides, car ils présentent une néphrotoxicité assez élevée par voie générale. En effet, ils sont peu sélectifs des bactéries et s'attaquent à toutes les cellules présentant une membrane plasmique (Bialvaei et Samadi Kafil, 2015).

➤ La troisième catégorie d'antibiotiques agit sur la synthèse protéique, principalement au niveau des ribosomes. On peut subdiviser cette catégorie en deux sous-parties en fonction de la sous-unité du ribosome visée par l'antibiotique :

- D'une part, on retrouve un groupe de molécules qui empêchent la sous-unité 50S de fonctionner normalement, ce qui inhibe la synthèse protéique de la bactérie. Ce sont des antibiotiques dits bactériostatiques. On retrouve dans cette catégorie les **phénicolés** ainsi que les **macrolides** et apparentés (**lincosamides**) (Vázquez-Laslop et Mankin, 2018).

- D'autre part, on retrouve deux autres molécules qui vont interagir avec la sous-unité 30S du ribosome. Premièrement, les **tétracyclines** qui vont empêcher la sous-unité 30S de fonctionner normalement, ce qui inhibe la synthèse protéique de la bactérie (Zakeri et Wright, 2008). Cette molécule a donc elle aussi un effet bactériostatique. Deuxièmement, les **aminosides** qui entraînent un léger changement de conformation de la sous-unité 30S engendrant ainsi une erreur de traduction des ARN messagers (Krause *et al.*, 2016). La bactérie va alors se mettre à produire une grande quantité de protéines non fonctionnelles qui va la faire éclater par effet osmotique. Les aminosides sont donc des molécules antibiotiques bactéricides.

➤ La quatrième catégorie d'antibiotiques agit directement sur la réplication de l'ADN. En effet, ces molécules inhibent l'ADN gyrase ainsi que la topoisomérase IV, deux enzymes indispensables à la réplication de l'ADN. Cela engendre une fragmentation de l'ADN bactérien, ce qui va conduire à la lyse de la cellule. Ces molécules sont donc bactéricides. Cette catégorie d'antibiotiques comprend toutes les molécules de la famille des **quinolones** (Cheng *et al.*, 2013 ; Fàbrega *et al.*, 2009).

➤ Enfin, la cinquième catégorie d'antibiotiques agit sur le métabolisme de l'acide folique en empêchant sa formation. Les bactéries ne peuvent alors plus synthétiser certains acides nucléiques et certains acides aminés indispensables à leur développement (Uddin *et al.*, 2021). Ces molécules ont donc un effet bactériostatique sur toutes les bactéries qui ne sont pas capables d'utiliser l'acide folique exogène. Cette catégorie d'antibiotiques correspond à la famille des **sulfamides** et au **triméthoprime**.

La connaissance du mode d'action de ces différentes familles d'antibiotiques est nécessaire afin d'appréhender correctement les mécanismes de résistance bactérienne que nous développerons plus loin.

2.1.1.2 Évolution de l'utilisation des antibiotiques

De leur découverte jusque dans les années 70, les antibiotiques ont été considérés comme des molécules miracles, capables de soigner la plupart des infections. En effet, le faible taux d'échec thérapeutique et les découvertes régulières de nouvelles familles ont engendré une utilisation massive - parfois irraisonnée - de ces molécules lors de maladie voire en prévention de celles-ci. En effet, Sanders *et al.* (2017) rapportent quatre modalités d'utilisation de ces molécules :

- Sous forme de promoteurs de croissance : les antibiotiques sont alors utilisés à faible dose sur de longues périodes directement dans l'alimentation des animaux pour optimiser leur croissance. Ceux-ci sont toutefois interdits d'utilisation en Europe depuis le 01/01/2006 (Sanders *et al.*, 2012).
- Sous forme de médicament à usage préventif contre certaines maladies bactériennes. Cette pratique est fortement déconseillée par l'Anses (Anses, 2014).
- Sous forme de traitement métaphylactique, c'est-à-dire administré à des animaux en bonne santé au sein d'un lot où certains animaux sont malades afin de stopper la contagion de la maladie. Ce genre de pratique est également très encadré (Anses, 2014).
- Sous forme de traitement curatif utilisé sur un ou plusieurs animaux pour contrer une réelle infection bactérienne.

À partir de 1970, l'apparition plus fréquente d'échecs thérapeutiques lors de traitements antibiotiques a engendré une prise de conscience scientifique quant à une potentielle mauvaise utilisation de ces molécules. Il est alors devenu important de quantifier l'exposition des animaux aux antibiotiques et de réduire l'utilisation de ces molécules. C'est ainsi qu'a été créé l'ALEA (animal level of exposure to antimicrobials) qui mesure le niveau d'exposition aux antibiotiques d'une espèce animale (Sanders *et al.*, 2017).

ALEA = quantité de poids vif traité de l'espèce considérée / (nombre d'animaux dans l'espèce x poids des animaux adultes à l'abattage)

Ainsi, pour l'espèce bovine, un ALEA de 0,315 signifie que 31,5 % du poids vif des bovins a reçu un traitement antibiotique durant la période où cet ALEA a été calculé. La **figure 10** ci-dessous présente l'évolution de l'ALEA pour les principales voies d'administration des médicaments vétérinaires depuis 1999, date à partir de laquelle l'ANMV a commencé à assurer un suivi national de la vente d'antibiotiques à usage vétérinaire.

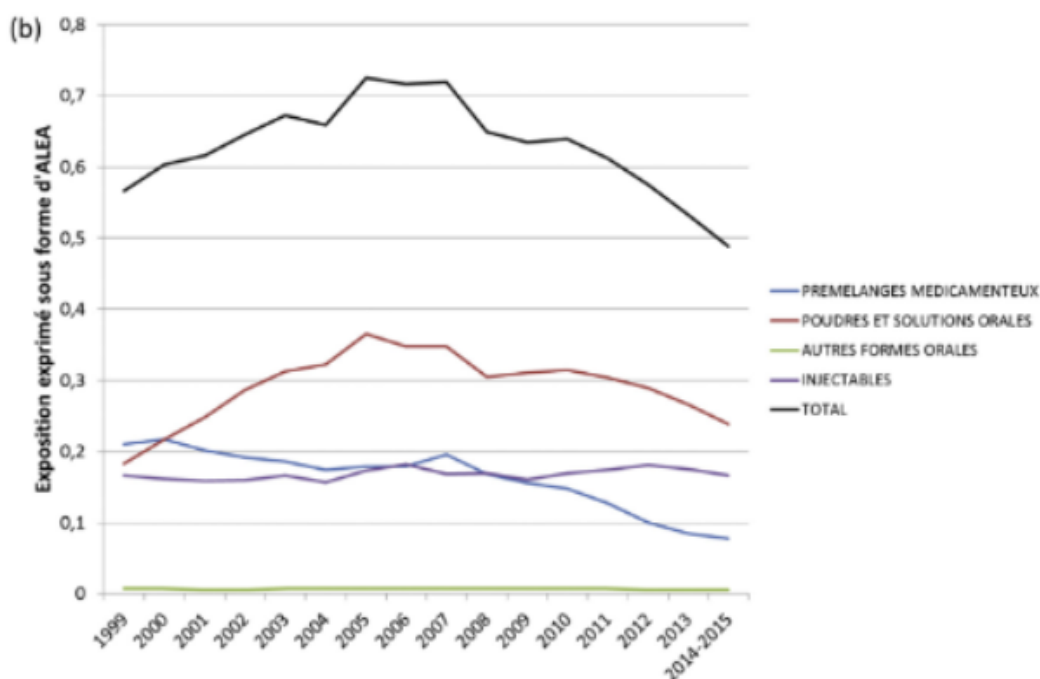


Figure 10 : Évolution de l'utilisation des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques, exprimée sous la forme d'ALEA en fonction des différentes voies d'administration, adaptée de Sanders et al. (2017)

Nota : La valeur de 2014-2015 est une moyenne des deux années, car avec la mise en place de la loi du 13 octobre 2014 d'avenir pour l'agriculture qui interdit les remises sur la vente d'antibiotiques, les vétérinaires ont ainsi fait des stocks de ces molécules. Ceci a contribué à fortement augmenter les ventes avant le 1^{er} janvier 2015.

On remarque que l'ALEA des antibiotiques en poudre et en solution orale ainsi que celui des prémélanges médicamenteux a d'abord augmenté jusqu'en 2007 avant de fortement redescendre jusqu'en 2014-2015. Pour ce qui est de l'ALEA des molécules injectables, celui-ci est resté assez stable dans le temps. On observe ainsi une variation de l'ALEA total de 0,57 en 1999 à une valeur seuil de 0,72 entre 2006 et 2008 puis une forte baisse jusqu'à un taux de 0,49 en 2014-2015 qui témoigne de la prise de conscience collective de l'intérêt d'utiliser les antibiotiques de manière plus raisonnée. Cette chute de l'ALEA globale s'explique principalement par une diminution de l'utilisation des prémélanges médicamenteux et des antibiotiques par voie orale, souvent utilisées comme promoteur de croissance ou en traitement préventif. Mais aussi par une forte diminution du recours

aux antibiotiques définis comme critiques (fluoroquinolones et céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération) (David *et al.*, 2019). Cette baisse significative est le fruit des politiques mises en place à partir de 2012 et objet de notre partie 2.2.

Sanders *et al.* (2017) rapportent également une diminution de 24 % de l'utilisation des antibiotiques en filière porcine, de 22 % en filières avicoles et de 10 % en filière bovine entre 2012 et 2017, et cela pour les mêmes raisons.

Enfin, plus récemment le rapport de l'Anses sur le suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2021 (Anses, 2022) nous montre que depuis 2011, l'exposition globale des animaux (toutes espèces confondues) aux antibiotiques a diminué de 47 %, avec une diminution drastique chez les volailles (67,9 %), chez les porcs (58,5 %) et chez les lapins (44,7 %) et une baisse plus modérée chez les bovins (23 %). Si on s'intéresse plutôt au type de médicament, on note également une chute drastique de l'utilisation des prémélanges médicamenteux (79 %), ainsi que des poudres et solutions orales (54,9 %) et dans une moindre mesure les antibiotiques injectables (12,3 %).

2.1.2 La résistance bactérienne

Dès la découverte des premières molécules antibiotiques, des bactéries résistantes sont également apparues à cause d'une part de l'évolution et d'autre part de leur adaptation face à différents challenges thérapeutiques. Cela a été accéléré par l'emploi irraisonné de ces molécules comme vu précédemment, bien que leur utilisation de manière tout à fait contrôlée conduit également à l'apparition de ces résistances. On distingue deux catégories de résistance aux antibiotiques : les résistances naturelles et les résistances acquises (Bouyahya *et al.*, 2017).

2.1.2.1 Les différents types de résistance aux antibiotiques

2.1.2.1.1 Les résistances naturelles ou intrinsèques

On appelle résistance naturelle une résistance qui est commune à l'ensemble des représentants d'une espèce bactérienne donnée. Elle se caractérise par l'existence de gènes spécifiques présents dans le génome de cette espèce et qui lui octroient un avantage évolutif face à certains antibiotiques ou encore l'absence de la cible de l'antibiotique au sein de la bactérie. Ces résistances sont transmises verticalement de façon systématique. L'expression de ces gènes peut entraîner des modifications structurales au sein de la bactérie ou des modifications métaboliques (Bouyahya *et al.*, 2017). C'est le cas notamment de certaines entérobactéries qui produisent naturellement des beta-lactamases les rendant insensibles à certaines bêta-lactamines (Robin *et al.*, 2012).

2.1.2.1.2 Les résistances acquises

On parle de résistance acquise quand une bactérie développe une résistance à un antibiotique par acquisition horizontale de gènes de résistance ou de manière plus anecdotique à la suite d'une mutation ponctuelle au sein de son génome. Ces mutations se produisent de manière aléatoire et sont ensuite transmises à la descendance de la bactérie mutée (Bouyahya *et al.*, 2017). De cette manière, une bactérie peut devenir résistante à certains antibiotiques alors qu'elle ne l'était pas initialement. Ce mécanisme se produit de manière naturelle, mais ces gènes de résistance acquises ne sont vraiment sélectionnés que lorsque la population bactérienne où la mutation qui a eu lieu se retrouve exposée à un antibiotique. En effet, les bactéries sensibles vont être en grande majorité éliminées, les bactéries présentant la mutation les rendant insensibles à l'antibiotique vont survivre et pourront alors se multiplier et favoriser l'extension de l'expression du gène de résistance. Un exemple de résistance acquise est l'apparition des gènes codant des BLSE (Bétalactamase à spectre étendu) chez les entérobactéries les rendant alors insensibles à toutes les pénicillines et céphalosporines de première et deuxième générations ainsi que certaines céphalosporines de troisième et quatrième générations (Robin *et al.*, 2012). Il est toutefois important de notifier que la première bétalactamase a été décrite en 1940 chez *E. coli* (Abraham et Chain, 1940).

2.1.2.2 Les mécanismes de résistance

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques mis en place par les bactéries sont les mêmes, qu'il s'agisse d'une résistance naturelle ou d'une résistance acquise. On distingue six types de mécanismes différents à l'origine de ces résistances, mais plusieurs d'entre eux peuvent se mettre en place conjointement au sein d'une bactérie pour renforcer son degré de résistance à un ou plusieurs antibiotiques. L'ensemble de ces mécanismes est regroupé dans la **figure 11** issue des travaux de Mahizan *et al.* (2019).

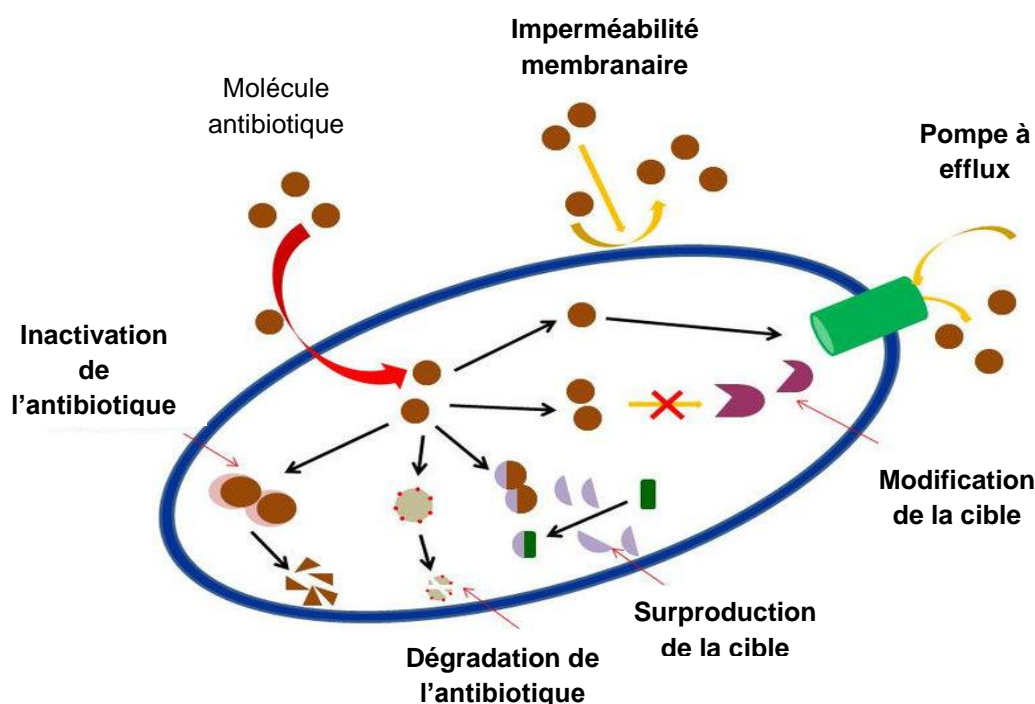


Figure 11 : Les différents mécanismes bactériens de résistance aux antibiotiques, adaptée de Mahizan *et al.* (2019)

Ces mécanismes de résistance interviennent à trois niveaux :

➤ Premièrement, la membrane bactérienne peut jouer un rôle de barrière qui va empêcher la pénétration de l'antibiotique au sein de la bactérie et ainsi bloquer son action. Ainsi, certaines bactéries notamment Gram négatives vont présenter une membrane imperméable à certaines molécules antibiotiques les empêchant de pénétrer dans la cellule et d'agir correctement (Muylaert et Mainil, 2012 ; Uddin *et al.*, 2021). D'autres sont capables de synthétiser des pores membranaires appelés pompes à efflux. Boulant *et al.* (2020), Mahizan *et al.* (2019) et Uddin *et al.* (2021) les décrivent comme des transporteurs membranaires capables de rejeter dans le milieu extérieur différentes molécules dont notamment les antibiotiques qui pénètrent au sein de la cellule afin de maintenir leur concentration cytoplasmique basse. Ces pompes à efflux sont considérées comme jouant un rôle majeur dans la résistance bactérienne et notamment chez les bactéries multirésistantes.

➤ Deuxièmement, certaines bactéries vont être capables de synthétiser des enzymes qui inactivent ou dégradent les molécules antibiotiques. D'après Bouyahya *et al.* (2017), Munita et Arias (2016) et Muylaert et Mainil (2012), ces enzymes vont venir modifier le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou addition d'un groupement chimique afin de dégrader, inactiver ou réduire l'affinité de l'antibiotique vis-à-vis de sa cible et le rendre inactif. On peut citer notamment les bêta-lactamases. Ce sont des sérine-protéases ou encore des zinc-métalloprotéases capables de dégrader les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

➤ Troisièmement, on peut observer une action sur la cible de l'antibiotique. On distingue trois mécanismes différents agissant de la sorte. (1) Une surproduction de cette cible afin qu'elle reste toujours disponible pour remplir son rôle malgré la fixation de molécules antibiotiques. (2) Une protection de la cible afin d'empêcher la fixation de l'antibiotique sur celle-ci. Muylaert et Mainil (2012) rapportent que l'on connaît à ce jour huit protéines de protection ribosomale pouvant conférer une résistance aux tétracyclines. (3) Une modification de la cible afin de diminuer son affinité avec l'antibiotique et réduire drastiquement son efficacité (Bouyahya *et al.*, 2017 ; Uddin *et al.*, 2021).

2.1.3 Support de l'antibiorésistance, communication bactérienne et transfert horizontal de gènes

L'apparition de nouvelles résistances aux antibiotiques chez les bactéries est liée à un phénomène naturel : la mutation. En effet, il arrive qu'en se multipliant, des erreurs lors de la réplication de l'ADN ou de l'ARN se produisent et entraînent la modification d'une séquence génétique. Dans la plupart des cas, cette modification n'a pas d'impact ou a un impact négatif sur la bactérie, mais dans de très rares cas, cette mutation peut engendrer un effet bénéfique pour celle-ci et notamment lui conférer une résistance à certaines molécules antibiotiques. Par exemple, une mutation du gène codant la sous-unité 30S du ribosome peut engendrer une modification de la cible des tétracyclines ou des aminosides tout en préservant l'activité normale de cette sous-unité. Cela permet à la bactérie d'acquérir une résistance à ces deux molécules antibiotiques.

La diffusion des gènes de résistance aux antibiotiques peut s'effectuer ensuite par transfert vertical de gènes, c'est-à-dire d'une bactérie parent à sa descendance, mais ces cas jouent un rôle anecdotique dans la diffusion de ces gènes à l'échelle mondiale. En revanche, le **transfert horizontal de gènes**, c'est-à-dire d'une bactérie porteuse du gène présente dans l'environnement

à une bactérie receveuse ne portant pas encore ce gène, est la **modalité majeure de diffusion** (Jaumain, 2020). Le transfert horizontal de gènes peut s'effectuer selon trois modalités que nous allons voir dans la **figure 12** (Gaillard-Lardy et Versluys, 2020 ; Lermineux et Cameron, 2019 ; Munita et Arias, 2016 ; Université de pharmacie Constantine, 2017) :

➤ Premièrement, par **conjugaison**. Une bactérie donneuse, porteuse d'un plasmide contenant un facteur F, va venir s'accoler à une bactérie receveuse via des pilis sexuels. Une fois accolé, le facteur F va permettre la migration d'un des deux brins d'ADN du plasmide de la bactérie donneuse vers la bactérie receveuse. Celle-ci viendra alors synthétiser le brin complémentaire afin de recréer entièrement le plasmide. La bactérie receveuse sera alors pourvue d'un plasmide fonctionnel comportant le facteur F ainsi que de différents gènes pouvant lui apporter un avantage évolutif comme des gènes de résistance aux antibiotiques. De ce fait, elle pourra à son tour transférer ce plasmide à d'autres bactéries (**figure 12.1**). La majorité des résistances bactériennes sont transmises d'une bactérie à l'autre par conjugaison (Jaumain, 2020).

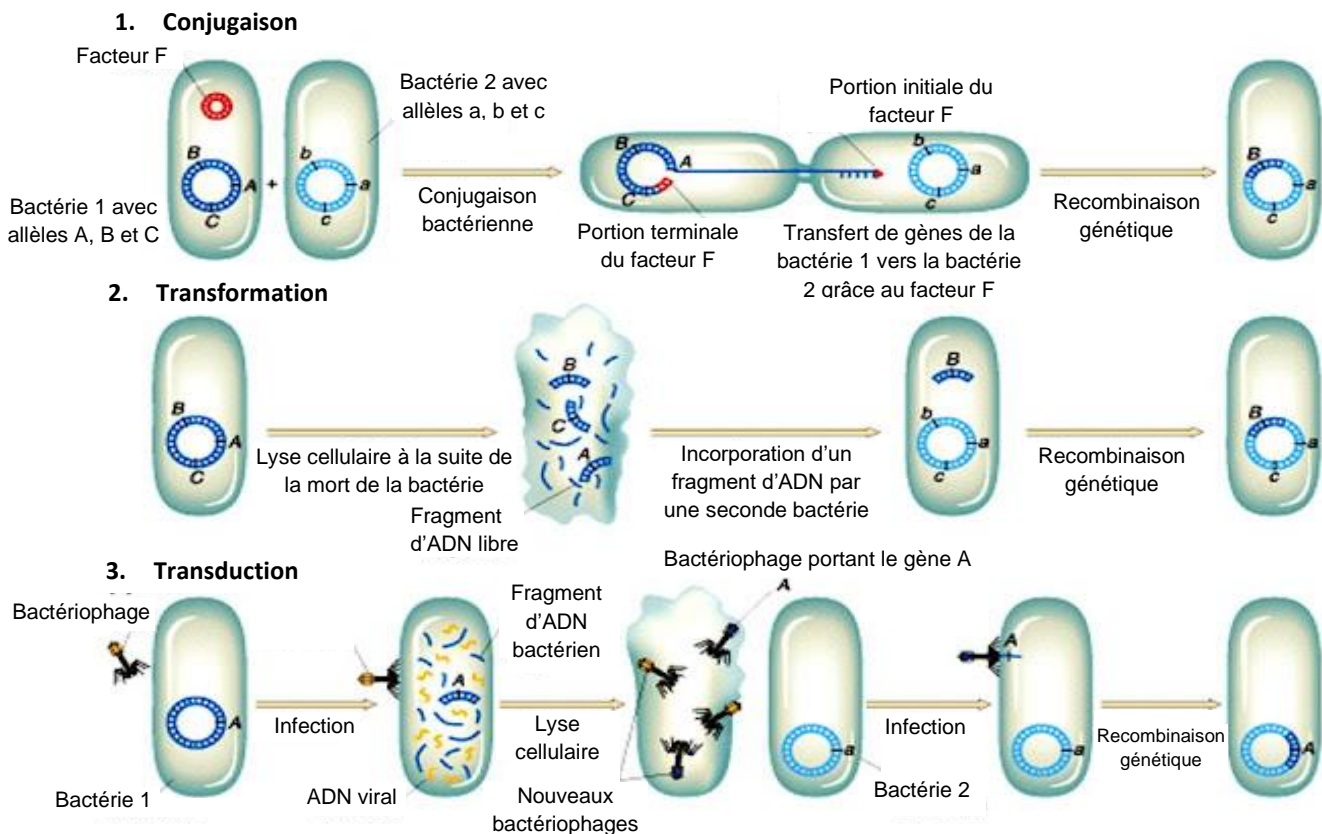


Figure 12 : Schéma illustrant les différents mécanismes connus de transfert horizontal de gènes, traduite de Université de pharmacie Constantine (2017)

➤ Deuxièmement, par **transduction**. Dans l'environnement, on retrouve aussi de nombreux bactériophages qui peuvent s'apparenter à des virus pour les bactéries. Lorsqu'un de ceux-ci infecte une bactérie, il va injecter son ADN viral dans la bactérie afin que celle-ci le réplique pour former d'autres bactériophages. Il peut arriver qu'il y ait des erreurs dans la fabrication par la bactérie de nouveaux bactériophages et que celle-ci intègre une partie de son génome dans l'un d'eux. À force de produire des bactériophages, la cellule va s'épuiser et finir par se lyser en les

libérant dans le milieu extérieur. Ainsi les bactériophages libérés vont pouvoir infecter d'autres bactéries et, pour certains, transmettre un ou plusieurs gènes bactériens récupérés auparavant. Cela peut ensuite conduire à une recombinaison génétique de la nouvelle bactérie infectée pouvant lui conférer un intérêt évolutif (**figure 12.3**). Le rôle des bactériophages dans le transfert horizontal de gènes n'est pas à sous-estimer du fait de leur ubiquité dans le milieu extérieur (Lekunberri *et al.*, 2017).

➤ Troisièmement, par **transformation**. Lorsqu'une bactérie est lysée dans le milieu extérieur, il est possible pour une autre bactérie d'incorporer un fragment d'ADN de la bactérie lysée et de l'intégrer à son génome si cela lui apporte un intérêt évolutif (**figure 12.2**).

2.1.4 Les problématiques engendrées par l'antibiorésistance

2.1.4.1 Un réel danger pour la médecine humaine

Les animaux représentent un des principaux réservoirs de bactéries potentiellement transmissibles à l'Homme et notamment celles porteuses de gènes de résistance, car l'usage de traitements antibiotiques sur les animaux de rente engendre une forte pression de sélection sur les bactéries présentes dans leur tube digestif et favorise la sélection des bactéries porteuses de gènes de résistance. Dafale *et al.* (2020) rapportent qu'une évaluation menée par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis sur la santé humaine a montré que l'infection d'individus par un *Campylobacter* résistant aux fluoroquinolones était directement liée à la consommation de poulet qui en était porteur initialement. Cela a participé au retrait des fluoroquinolones comme traitement usuel des volailles aux États-Unis. Cette transmission d'agent zoonotique porteur de gènes de résistance peut se faire selon plusieurs modalités : soit directement par contact rapproché avec un animal portant ce germe, soit indirectement via la consommation de viande ou d'autres produits issus des animaux, par voie aérienne ou encore par contamination de l'eau via l'épandage. Cependant, il est important de noter qu'aujourd'hui la proportion de gènes de résistance bactériens d'origine animale identifiés chez l'Homme est très faible.

2.1.4.2 Le traitement des maladies bactériennes en élevage

Avec l'augmentation des taux de résistance dans l'environnement et le développement des bactéries multirésistantes, on observe en médecine vétérinaire l'apparition d'échecs thérapeutiques à la suite des traitements de première intention. Comme l'expliquent Bengtsson et Greko (2014) dans leur article, ceci n'est pas sans conséquences. En effet, cela engendre une perte de temps dans la gestion des cas d'animaux malades ainsi qu'une possible aggravation des maladies face à la perte d'efficacité des antibiotiques usuels. Les effets se ressentent aussi au niveau des éleveurs avec une augmentation des pertes économiques dues d'une part à la hausse des coûts de traitement lorsqu'il faut utiliser parfois jusqu'à trois antibiotiques différents pour réussir à éliminer la bactérie et d'autre part, en temps mis par les animaux pour redevenir productifs quand l'échec thérapeutique en première ou seconde intention ne s'est pas soldé par la mort de l'animal.

De plus, avec le développement du concept « One Health » dans le monde et la mise en place des plans EcoAntibio en France, que nous détaillerons dans une prochaine partie, une restriction des molécules antibiotiques disponibles pour traiter les animaux domestiques et d'élevages a été mise en place. Cela impacte notamment la filière bovine qui se retrouve parfois à court de solutions thérapeutiques face à certaines bactéries multirésistantes.

2.1.5 Mettre en évidence les résistances bactériennes pour mieux traiter

Face aux différentes problématiques vues ci-dessus, afin de mieux traiter et traiter plus efficacement en élevage, la meilleure technique en l'état actuel des connaissances consiste à mettre en place un premier traitement conventionnel dit « probabiliste » afin d'essayer de guérir l'animal, ou du moins éviter l'aggravation de la maladie. Il s'agit ensuite de réaliser un prélèvement afin de pouvoir identifier la bactérie à l'origine de cette maladie et de quantifier ses résistances par le biais d'un antibiogramme (Jehl *et al.*, 2015). Celui-ci peut être réalisé par diffusion en milieu gélosé ou par dilution en milieu liquide.

2.1.5.1 Par diffusion en milieu gélosé

La diffusion en milieu gélosé consiste à mesurer des diamètres d'inhibition d'une bactérie étudiée autour d'un disque d'antibiotique contenant une concentration connue de celui-ci. En effet, pour réaliser ce type d'antibiogramme, il convient d'ensemencer une gélose spécifique dite de « Mueller-Hinton » avec une solution contenant une certaine concentration de bactéries pour permettre un développement homogène des colonies sur la gélose. Ensuite, on vient disposer différentes pastilles de papier buvard contenant une concentration d'antibiotique connue sur la surface de la gélose. Les antibiotiques déposés sont choisis afin d'identifier si la bactérie leur est résistante ou non. En quelques minutes, les antibiotiques vont diffuser du papier vers la gélose selon deux directions. Verticalement (vers le fond de la gélose), et horizontalement, de façon supposée homogène autour du disque. Cette double diffusion crée un gradient de concentration homogène décroissant tout autour de la pastille. La gélose est ensuite mise à incuber durant 12 à 24 heures pour permettre la croissance de la bactérie. Celle-ci s'effectue tout autour du disque d'antibiotique en s'arrêtant à une certaine distance de celui-ci. Cela forme un halo d'inhibition de croissance à l'endroit où le gradient de concentration en antibiotique dans la gélose est égal à la CMI (concentration minimale inhibitrice) de la bactérie. Ainsi, en mesurant le diamètre de ce halo d'inhibition et en le comparant à des valeurs dites « critiques » définies dans la littérature (Jehl *et al.*, 2015), il est possible d'en déduire le statut sensible, intermédiaire ou résistant de la bactérie vis-à-vis des antibiotiques testés. Et de la sorte, aiguiller le praticien sur la bonne molécule à utiliser face à cette bactérie.

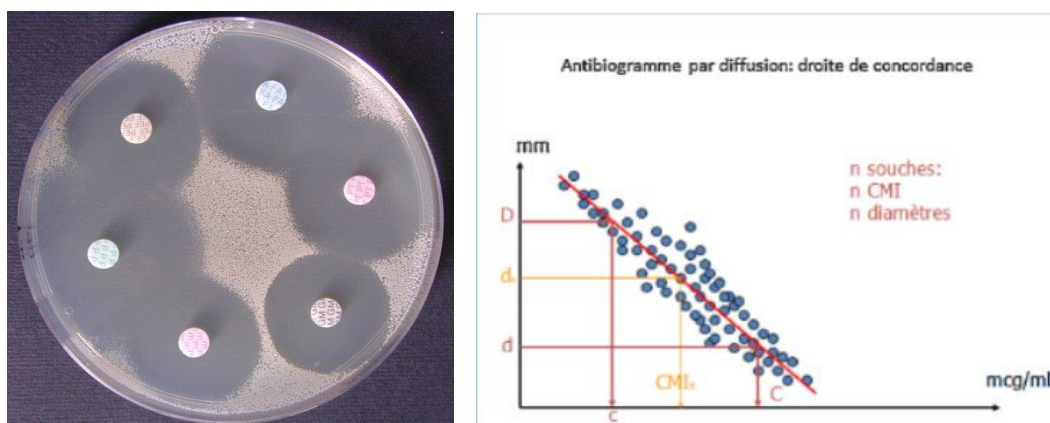


Figure 13 : A gauche, exemple d'antibiogramme en milieu gélosé. A droite, exemple d'une droite de concordance pour un antibiotique donné, adaptée de Jehl et al. (2015)

Les valeurs « critiques » permettant de définir le statut sensible, intermédiaire ou résistant d'une bactérie à un antibiotique sont définies par l'intermédiaire de la droite de concordance spécifique de l'antibiotique (**figure 13**). Celle-ci est réalisée grâce à la mesure de la CMI de l'antibiotique en question sur un grand nombre de souches représentatives de bactéries rencontrées en médecine vétérinaire. Parallèlement, sur ces souches, on réalise la mesure du halo d'inhibition obtenu par diffusion à partir d'un disque contenant la quantité ad hoc d'antibiotique. Ainsi, pour chaque souche, on dispose d'une paire de valeurs (CMI/diamètre) et l'ensemble des paires ainsi formées va permettre d'élaborer une droite de corrélation diamètre versus CMI. C'est la droite de concordance. Il suffit par la suite de mesurer un diamètre lors de la réalisation d'un antibiogramme par diffusion et de se référer à la droite de concordance pour obtenir la CMI. Il existe une droite de concordance pour chaque antibiotique utilisé. Ainsi, si la CMI mesurée est en deçà de la concentration critique basse définie par la droite de concordance, la souche est décrétée sensible. Si elle est supérieure à la concentration critique haute définie par la droite de concordance, elle est décrétée résistante. Si elle se situe entre les deux concentrations, elle est intermédiaire. Sur la droite de concordance, il existe des diamètres critiques correspondants aux concentrations critiques.

D'autre part, les disques d'antibiotiques ne sont pas agencés de manière aléatoire sur l'antibiogramme, leur placement est prévu pour permettre de mettre en évidence certaines résistances particulières. C'est le cas notamment des bactéries porteuses de BLSE qui donnent une formation caractéristique en forme de bouchon de champagne sur la gélose (**figure 14**) (Cherkaoui *et al.*, 2014).

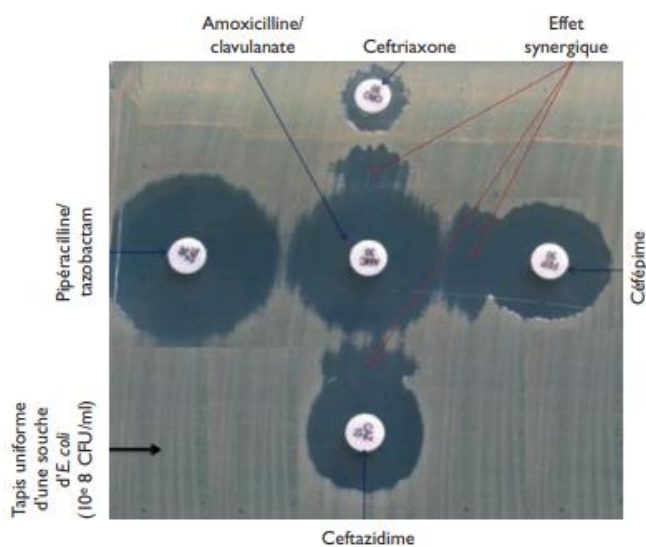


Figure 14 : Antibiogramme caractéristique d'une souche d'*E. coli*, productrice de bêta-lactamases à spectre étendu en forme de « bouchon de champagne » (Cherkaoui *et al.* 2014)

2.1.5.2 Par dilution en milieu liquide

La dilution en milieu liquide permet de mesurer les CMI de différentes molécules antibiotiques pour une bactérie donnée, c'est-à-dire de calculer la concentration minimale d'antibiotique nécessaire pour empêcher la prolifération de la bactérie étudiée. Elle permet également de calculer les CMB (concentration minimale bactéricide) de ces molécules, c'est-à-dire de calculer la concentration minimale d'antibiotique nécessaire pour tuer 99,99 % de la souche bactérienne étudiée. C'est la méthode de référence en laboratoire, mais elle est peu utilisée par les vétérinaires, car très laborieuse. Aujourd'hui, elle a été automatisée et est utilisée en routine en laboratoire. Grâce à un logiciel spécifique, on obtient des résultats « sensible », « intermédiaire » ou « résistant » pour chaque molécule antibiotique testée (Jehl *et al.*, 2015). Cette méthode reste très précieuse, car elle peut permettre d'établir des CMI ponctuelles quand le cadre clinico-microbiologique l'impose.

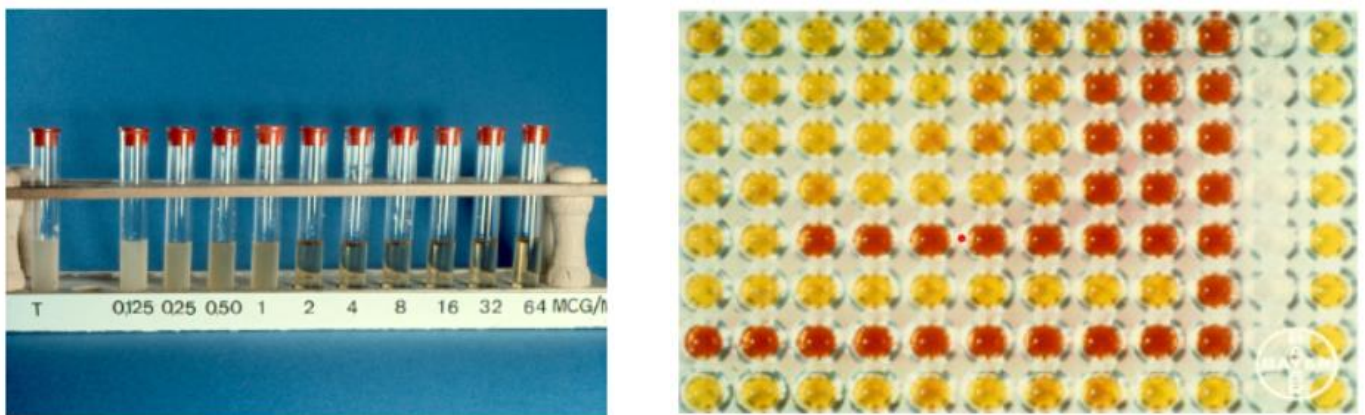


Figure 15 : Exemple de dilution en milieu liquide, à gauche par macrodilution et à droite par microdilution, issue de Jehl et al. (2015)

Sur l'image de gauche de la **figure 15**, la CMI est déterminée par macrodilution. Chaque tube à essai contient une concentration connue d'antibiotique qui est de plus en plus élevée à mesure qu'on avance vers la droite ainsi qu'un milieu de culture permettant le développement de la bactérie. Lorsque la bactérie arrive à proliférer en présence de l'antibiotique, le milieu de culture se trouble. La CMI est donc déterminée par la concentration en antibiotique présente dans le tout premier tube à essai qui ne se trouble pas après incubation.

Sur l'image de droite, la CMI est déterminée par microdilution. Chaque ligne de cupule représente un antibiotique différent et chaque cupule d'une ligne contient une concentration donnée d'antibiotique croissante de la gauche vers la droite. La CMI est ici déterminée par la concentration d'antibiotique de la première cupule qui reste rouge. Cette méthode est plus pratique, car elle permet de tester plusieurs antibiotiques différents sur un même support ce qui facilite son automatisation.

Depuis 1930, un large panel de molécules antibiotiques a été découvert, ce qui a révolutionné la médecine moderne. Mais aujourd'hui, il devient de plus en plus complexe et coûteux d'en trouver de nouvelles. Jusque dans les années 70, les antibiotiques ont été utilisés à grande échelle, ce qui a favorisé l'apparition et la diffusion de l'antibiorésistance. Certaines bactéries présentaient déjà ces résistances dans la nature, on parle donc de résistance naturelle. Mais d'autres bactéries, par le biais d'une acquisition horizontale de gènes de résistance, ou de mutation génétique, et en raison de la pression de sélection due à l'utilisation (raisonnée ou irraisonnée) des antibiotiques, ont développé des résistances dites acquises. La résistance bactérienne repose sur trois mécanismes principaux :

- La perméabilité membranaire aux molécules antibiotiques (imperméabilité de la paroi bactérienne, pompes à efflux...)
- La synthèse d'enzymes inactivant les molécules d'antibiotiques
- L'action sur la cible de l'antibiotique (surproduction de la cible, modification de celle-ci...)

La communication bactérienne a également favorisé la dissémination des gènes de résistance, tout d'abord par transfert vertical de gènes, mais surtout par transfert horizontal qui peut s'effectuer de trois manières :

- Par conjugaison,
- Par transformation
- Par transduction

Cela engendre aujourd'hui de réels enjeux, en médecine humaine surtout, mais aussi en médecine vétérinaire, car sur le long terme le développement de bactéries résistantes à l'ensemble des antibiotiques aurait de lourdes conséquences économiques et sanitaires. Il est donc nécessaire d'effectuer des tests afin d'identifier les agents pathogènes à l'origine d'une maladie et déterminer leurs sensibilités aux différentes molécules antibiotiques afin de traiter plus efficacement et limiter le développement des multirésistances.

2.2 Les mesures mises en place pour lutter contre l'antibiorésistance

Face au développement de l'enjeu majeur qu'est l'antibiorésistance et aux coûts humains et économiques que cela engendre, il s'est révélé nécessaire de prendre des mesures concrètes et de mettre en place, au sein des institutions, des services à même de trouver des solutions pour contrer cette problématique. Tout au long de cette partie, nous allons développer les différents acteurs impliqués ainsi que les mesures prises aux échelles mondiale, européenne et nationale.

2.2.1 À l'échelle mondiale

À l'échelle mondiale, la prise de conscience autour de la problématique de l'antibiorésistance n'est que très récente. En effet, c'est l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui a été la pionnière dans ce domaine. Elle lance en 2015 un plan d'action mondial contre l'antibiorésistance. Celui-ci vise à préserver notre capacité à prévenir et traiter les maladies infectieuses à l'aide de médicaments efficaces. Il a été intégré en 2016, à la suite de l'Assemblée générale des Nations Unies, au concept « One Health » qui vise à adopter une approche coordonnée contre l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de la santé humaine, animale et de l'agriculture (Dafale *et al.*, 2020). L'OIE, aujourd'hui OMSA (Organisation Mondiale de la Santé Animale), ainsi que la FAO (Organisation pour l'alimentation et l'agriculture) ont alors été mandatées pour épauler l'OMS sur le sujet. Ce plan s'articule autour de 5 objectifs stratégiques principaux (Badau, 2021 ; McEwen et Collignon, 2018) :

- Améliorer notre compréhension de l'antibiorésistance et sensibiliser les populations sur le sujet via une communication, une éducation et des formations efficaces. Le but est que chaque personne à son échelle puisse comprendre les risques relatifs à l'utilisation des antibiotiques et que ceux-ci soient utilisés de manière plus raisonnée. À ces fins, chaque année, une campagne de sensibilisation nommée « la semaine mondiale pour un bon usage des antimicrobiens » est mise en place durant une semaine au mois de novembre.

- Renforcer les connaissances et créer des bases de données sur la thématique de l'antibiorésistance par le biais de la recherche et de la surveillance des maladies bactériennes. En effet, une bonne surveillance est nécessaire pour mesurer l'efficacité des protocoles de traitements utilisés en médecine hospitalière, courante ou encore animale et minimiser le développement de l'antibiorésistance. La recherche quant à elle est nécessaire afin de trouver des solutions pour contrer les résistances.

- Réduire l'incidence des infections grâce à des mesures efficaces d'assainissement, d'hygiène et de prévention des infections.

- Optimiser l'utilisation des antibiotiques en santé humaine et animale. Cela s'applique par exemple via une classification des antibiotiques en différentes catégories afin de préserver certaines familles dites « critiques » pour traiter les maladies humaines non guérissables avec des antibiotiques « classiques ». L'OMS et l'OMSA y classent notamment les céphalosporines de troisième et quatrième générations, les fluoroquinolones et les macrolides.

- Accroître les investissements dans la création de nouveaux médicaments, outils de diagnostic, vaccins ou autres. Ce dernier objectif vise principalement le secteur de la santé humaine, mais il est également nécessaire d'investir dans le secteur de la santé animale afin de réduire les besoins en antibiotiques.

Enfin, en complément de ces 5 axes stratégiques de son plan d'action mondiale, l'OMS appelle ses pays membres à élaborer leur propre plan d'action à l'échelle nationale.

2.2.2 À l'échelle Européenne

En Europe, c'est en 1965 qu'apparaît la première réglementation sur l'usage des antibiotiques en tant que médicaments vétérinaires. Par la suite, le débat sur l'usage d'antibiotiques en tant que promoteurs de croissance aboutit en 1970 à une première restriction. Cette distinction réglementaire fait suite à la publication du rapport Swann qui a mis en évidence que l'utilisation d'antibiotiques tels que les tétracyclines ou encore les bêta-lactamines à faible dose comme promoteurs de croissance dans l'alimentation animale contribuait à la sélection de souches bactériennes résistantes à ces mêmes molécules. À la suite de cela, on a observé une diminution de plus en plus forte du nombre de molécules utilisables en tant que promoteurs de croissance, jusqu'à voir leur interdiction complète en Europe en 2006 (Sanders *et al.*, 2012). Aujourd'hui, leur utilisation est cependant encore autorisée sur la plupart des autres continents.

La notion de surveillance Européenne des résistances bactériennes voit véritablement le jour avec la directive 2003/99/CE du Parlement Européen et du Conseil datant du 17 novembre 2003 qui oblige les États membres à mettre en place un système de surveillance des résistances aux antibiotiques chez les bactéries zoonotiques et celles représentant un risque pour la santé publique. Ce système doit idéalement permettre la mesure des proportions de résistance ainsi que l'évaluation de leur évolution dans le temps et l'identification de l'émergence de résistances ou de profils de résistance particuliers (Sanders *et al.*, 2012).

À partir de 2007 c'est l'EFSA (European Food Safety Authority) qui se voit chargée de coordonner les actions contre l'antibiorésistance et va alors publier des spécifications pour une surveillance harmonisée des bactéries zoonotiques. En 2011, elle sera aidée de l'ECDC (Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies) pour publier annuellement un rapport sur l'évolution des résistances des principales bactéries zoonotiques Européennes (Badau, 2021). Enfin l'EMA (Agence Européenne du Médicament) les rejoint en 2017 pour publier un ensemble d'indicateurs dans le but d'aider les États membres de l'UE à évaluer les progrès réalisés dans la réduction de l'utilisation des antibiotiques.

2.2.3 À l'échelle nationale : les plans EcoAntibio

En France, la surveillance des résistances bactériennes en santé animale est assurée par trois dispositifs :

- Les plans de surveillance, programmés à l'échelle mondiale ou européenne, qui sont ensuite appliqués sur le territoire.
- Le réseau Salmonella, créé en 1997 et géré par le laboratoire de sécurité des aliments de l'Anses. Il a pour but de collecter et caractériser au niveau national les sérotypes de *Salmonella* d'origine non humaine isolés sur l'ensemble de la chaîne alimentaire afin de dégager l'évolution des principaux sérovars et leur antibiorésistance (Boireau Bourély, 2019).
- Le Résapath : réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. À la suite des demandes d'analyses de vétérinaires praticiens, il collecte les résultats d'antibiogrammes réalisés par les laboratoires adhérents, compile les données et étudie l'évolution des résistances des principales bactéries zoonotiques présentes sur le territoire français (Anses, 2021, 2020).

Grâce à ces différents moyens (plans et réseaux de surveillance), des plans de lutte pluriannuels ont pu être mis en place afin de combattre le développement de l'antibiorésistance. Ce sont les plans EcoAntibio que nous détaillons ci-après.

2.2.3.1 Le plan EcoAntibio 1

Le premier plan EcoAntibio a été lancé en 2011 par le ministère de l'Agriculture, à la suite d'une concertation entre les organisations professionnelles agricoles et vétérinaires, les scientifiques et les représentants des laboratoires pharmaceutiques vétérinaires. Ce premier plan de lutte en santé animale devait remplir ses objectifs sur la période 2012-2016.

En médecine vétérinaire, il avait pour but de favoriser un usage prudent et raisonné des antibiotiques et fixait des objectifs quantitatifs (réduire de 25 % l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire en 5 ans) et des objectifs qualitatifs (réduire l'usage des antibiotiques d'importance critique (AIC)). Il s'articulait autour de 40 mesures réparties en 5 axes (Boireau Bourély, 2019 ; Sanders *et al.*, 2017) :

- Promouvoir les bonnes pratiques et sensibiliser les acteurs.
- Développer les alternatives évitant les recours aux antibiotiques.
- Renforcer l'encadrement des pratiques commerciales et des règles de prescription.
- Améliorer le dispositif de suivi de la consommation des antibiotiques et de l'antibiorésistance.
- Promouvoir la même approche à l'échelon européen et international.

Différents textes exécutoires ou législatifs ont été mis en place afin d'atteindre les objectifs de ce plan. Ainsi la lutte contre l'antibiorésistance figure à l'article 1 de la Loi d'Avenir pour l'Agriculture, l'Alimentation et la Forêt, promulguée le 13 octobre 2014. Dans cette loi, l'article 48 vient encadrer la commercialisation des antibiotiques, mettant un terme aux remises, rabais et ristournes lors de la cession d'antibiotiques (Debaere, 2016). Quant à l'article 49, il fixe un objectif de réduction de 25 % de la consommation d'AIC pour la fin 2016 (Boireau Bourély, 2019). Par

ailleurs, dans l'optique de favoriser la maîtrise des pathogènes en élevage et de soutenir la prévention des infections bactériennes par d'autres moyens que l'antibiothérapie, l'arrêté du 14 novembre 2016 autorise de nouveau les autovaccins pour ruminants. Enfin, pour surveiller la consommation d'antibiotiques en santé animale, le décret du 19 décembre 2016 sur la transmission des données de cessions des antibiotiques précise la procédure de remise par les établissements pharmaceutiques vétérinaires de ces données, le motif de prescription, la périodicité et les modalités de transmission.

En parallèle, des campagnes de communication ont été menées auprès des éleveurs et du grand public, comme celle nommée « Les antibiotiques pour nous non plus c'est pas automatique » et « Logé, nourri, vacciné » (Debaere, 2016).

Début 2017, le bilan du plan EcoAntibio 1 est excellent, car l'Anses rapporte une baisse de l'exposition des animaux aux antibiotiques de 36,5 % sur la période 2012-2016 pour un objectif initial de -25 % (Urban *et al.*, 2020). Mais cette baisse est encore plus marquée pour les antibiotiques critiques, qui font l'objet depuis 2012 de restrictions réglementaires pour leur prescription. Le résultat obtenu est meilleur qu'escompté avec une chute de 75 % d'exposition pour les fluoroquinolones et de 81 % pour les céphalosporines de dernières générations.

2.2.3.2 Le plan EcoAntibio 2

À la suite du succès du premier plan EcoAntibio 1, le plan Ecoantibio 2 a été lancé officiellement par le ministre de l'Agriculture le 19 avril 2017. Celui-ci vise à évaluer le premier plan, le valoriser et maintenir la dynamique de lutte ainsi que la mobilisation des acteurs. A contrario du premier, ce plan se veut davantage incitatif que réglementaire et il s'articule autour de quatre axes (Boireau Bourély, 2019 ; Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt, 2022) :

- Développer des mesures de prévention des maladies infectieuses et faciliter le recours aux traitements alternatifs.
- Communiquer et former sur les enjeux de lutte contre l'antibiorésistance, sur la prescription raisonnée des antibiotiques et sur les autres moyens de maîtrise des maladies infectieuses.
- Mettre à disposition des outils d'évaluation et de suivi du recours aux antibiotiques, ainsi que des outils pour leur prescription et leur administration responsable.
- S'assurer de l'application des règles de bon usage au niveau national et favoriser leur adoption aux niveaux européen et international.

Dans les mois à venir, les résultats du plan EcoAntibio 2 devraient être étudiés afin de voir si les axes définis en 2017 ont été respectés. On peut supposer qu'un plan EcoAntibio 3 verra le jour prochainement.

La problématique de l'antibiorésistance est connue depuis de nombreuses années, les premières études scientifiques sur le sujet datant des années 1970 avec notamment le rapport Swann. Mais la prise de conscience de la gravité de l'antibiorésistance par les politiques et de la nécessité de mettre en place des actions conjointes à l'échelle mondiale afin de lutter contre ce fléau est très récente.

En effet, à l'échelle mondiale, il aura fallu attendre 2015 pour que l'OMS lance le premier plan mondial contre l'antibiorésistance et 2016 pour que l'Assemblée des Nations Unies intègre cette problématique au concept « One Health ».

En Europe, la prise de conscience est plus précoce avec notamment l'arrêt de l'utilisation de certains antibiotiques comme promoteurs de croissance dès 1970, mais il faudra attendre 2003 avec la directive 2003/99/CE du Parlement Européen et du Conseil pour que l'UE oblige ses États membres à mettre en place un système de surveillance des résistances aux antibiotiques chez les bactéries zoonotiques. En 2007 l'EFSA, ensuite rejoint par l'ECDC et l'EMA, sera nommé comme acteur principale dans la surveillance et la lutte contre l'antibiorésistance en Europe.

Enfin, en France, la surveillance de l'antibiorésistance dans le monde vétérinaire a été confiée au Résapath, et au réseau Salmonella. Tous deux sont chargés de la surveillance de l'évolution des résistances des bactéries zoonotiques ou non. Grâce à leurs travaux, un premier plan de lutte pluriannuel, le plan EcoAntibio, a pu être mis en place sur la période 2012-2016. Celui-ci a été un franc succès, car tous les objectifs fixés ont été atteints notamment au niveau de la réduction de l'utilisation des antibiotiques critiques (-75 % pour les fluoroquinolones et -81 % pour les céphalosporines de dernières générations). Face à ce succès, un plan EcoAntibio² a vu le jour en 2017 avec des axes d'améliorations pour 2022. Nous devrions avoir un retour sur son efficacité dans les prochains mois. On peut supposer qu'un plan EcoAntibio 3 verra le jour prochainement.

2.3 État des lieux de l'antibiorésistance en France chez la bactérie *E. coli* responsable de diarrhées chez le veau nouveau-né

Comme rappelé dans la première partie, *E. coli* est une bactérie commensale du tube digestif de tous les mammifères. Il s'agit d'un microorganisme opportuniste qui peut engendrer des affections digestives dans certains cas et notamment chez les veaux nouveau-nés (Cho et Yoon, 2014 ; Heller et Chigerwe, 2018 ; Quillet *et al.*, 2006).

2.3.1 Focus sur les taux de résistance d'*E. coli* responsable d'entérite néonatale

Afin de surveiller et de quantifier les taux de résistance bactériennes ainsi que leur évolution au cours du temps chez les bovins, l'Anses a créé en 1982 un réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales en France nommé le Résabo. En 2001, il devient le Résapath et se diversifie une première fois afin de surveiller également l'antibiorésistance au sein des filières porcines et aviaires. Puis une seconde fois en 2007 pour s'intéresser également aux animaux de compagnie (chiens, chats et chevaux) (Anses, 2021). Le Résapath présente quatre objectifs principaux :

- Surveiller l'évolution de l'antibiorésistance chez les bactéries d'origine animale.
- Apporter un appui scientifique et technique sur la méthodologie de l'antibiogramme et l'interprétation des résultats aux laboratoires adhérents.
- Détecter les phénotypes de résistance émergents et leur dissémination chez les bactéries d'origine animale.
- Contribuer à la caractérisation des mécanismes moléculaires responsables de la résistance.

Ce réseau se compose en France de 71 laboratoires adhérents effectuant de manière standardisée des antibiogrammes comme analyse de routine. Ils envoient ensuite leurs résultats à l'Anses afin d'effectuer des données statistiques sur la France et permettre de statuer de manière fiable sur les taux de résistance aux antibiotiques des différentes bactéries à l'origine de pathologie animale. Comme nous pouvons le voir sur la **figure 16** ci-après, issue du rapport 2019 du Résapath (Anses, 2020), les bactéries *E. coli* à l'origine de diarrhées néonatales présentent de forts taux de résistance (>50 %) à l'amoxicilline même quand celle-ci est associée à de l'acide clavulanique, mais aussi à la streptomycine, à la kanamycine, à la néomycine, aux tétracyclines ainsi qu'aux sulfamides utilisés seuls. Dans leur étude, Jarrige *et al.* (2020) effectuent le même constat. De plus, ces bactéries présentent aussi des taux de résistance non négligeables (entre 25 et 50 %) pour certaines céphalosporines de première génération, la spectinomycine, les phénicolés, les quinolones de première génération et l'association triméthoprim-sulfamides. Selon l'Anses (2021) ce sont les *E. coli* à l'origine de pathologie digestive qui supportent l'essentiel des résistances existantes au sein de l'ensemble des souches d'*E. coli*.

| Antibiotique | Total (N) | % S |
|-------------------------------|-----------|-----|
| Amoxicilline | 3 588 | 15 |
| Amoxicilline Ac. clavulanique | 3 679 | 41 |
| Céfalexine | 3 148 | 82 |
| Céfalotine | 636 | 75 |
| Céfoxitine | 3 352 | 91 |
| Céfuroxime | 1 419 | 82 |
| Céfopérazone | 895 | 91 |
| Ceftiofur | 3 668 | 97 |
| Cefquinome 30 µg | 3 465 | 94 |
| Streptomycine 10 UI | 2 251 | 17 |
| Spectinomycine | 1 391 | 55 |
| Kanamycine 30 UI | 1 203 | 38 |
| Gentamicine 10 UI | 3 623 | 79 |
| Néomycine | 2 530 | 44 |
| Apramycine | 1 989 | 93 |
| Tétracycline | 3 505 | 23 |
| Doxycycline | 248 | 7 |
| Chloramphénicol | 169 | 56 |
| Florfénicol | 2 757 | 76 |
| Ac. nalidixique | 2 179 | 68 |
| Ac. oxolinique | 592 | 67 |
| Fluméquine | 1 311 | 68 |
| Enrofloxacin | 3 070 | 91 |
| Marbofloxacin | 2 539 | 91 |
| Danofloxacin | 905 | 91 |
| Sulfamides | 646 | 23 |
| Triméthoprim | 331 | 64 |
| Triméthoprim-Sulfamides | 3 672 | 60 |

Figure 16 : Pourcentage de sensibilité de la bactérie *E. coli* à l'origine de pathologies digestives chez le jeune veau aux différentes molécules antibiotiques testées. (N= 3681), issue du bilan du Résapath (2019)

2.3.2 Évolution des taux de résistance depuis les débuts du Résapath

Le Résapath compile des données sur l'évolution des résistances de l'ensemble des bactéries pathogènes animales depuis 2006. Ici nous allons particulièrement nous intéresser à l'évolution des taux de résistance chez la bactérie *E. coli* infectant les bovins. Ainsi sur la **figure 17**, on peut observer que pour la majorité des antibiotiques utilisés usuellement, on a une baisse des taux mis à part pour l'association amoxicilline- acide clavulanique qui stagne aux alentours de 35 % entre 2006 et 2020. La plus forte baisse enregistrée est celle du taux de résistance aux quinolones qui est passé d'environ 42 % en 2006 à 22 % en 2020. Soit 20% de diminution en quatorze ans.

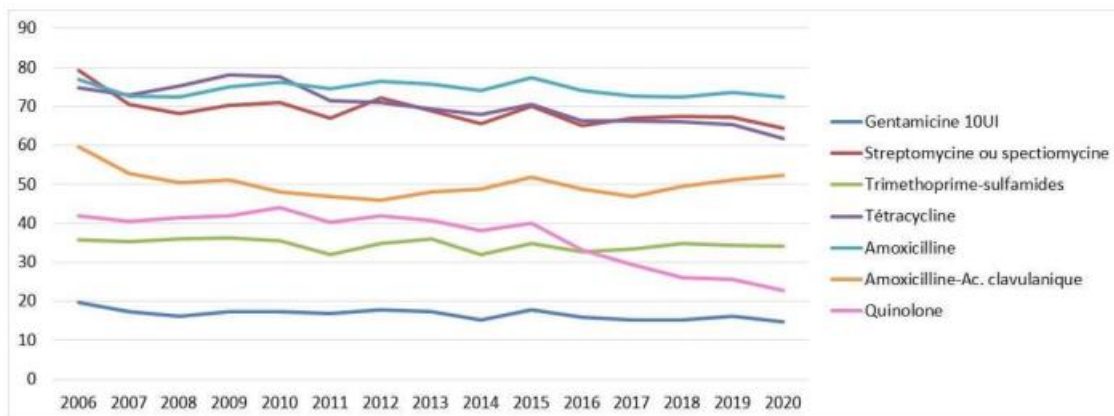


Figure 17 : Évolution entre 2006 et 2020 des proportions de souches d'*E. coli* non sensibles à sept antibiotiques usuels chez les bovins, issue du bilan du Résapath (2020)

De plus, la **figure 18** nous montre qu'il y a eu une très forte baisse des taux de résistance pour les antibiotiques dits critiques (céphalosporines de dernières générations et fluoroquinolones). En effet, sur ces graphiques on remarque qu'à partir de 2015 le taux de résistance au ceftiofur a chuté de 7,5 % à 2 % et celui des fluoroquinolones de 22 % à 8 % et cela en seulement 5 ans. Cela coïncide avec les dates de mises en place des plans EcoAntibio 1 et 2.

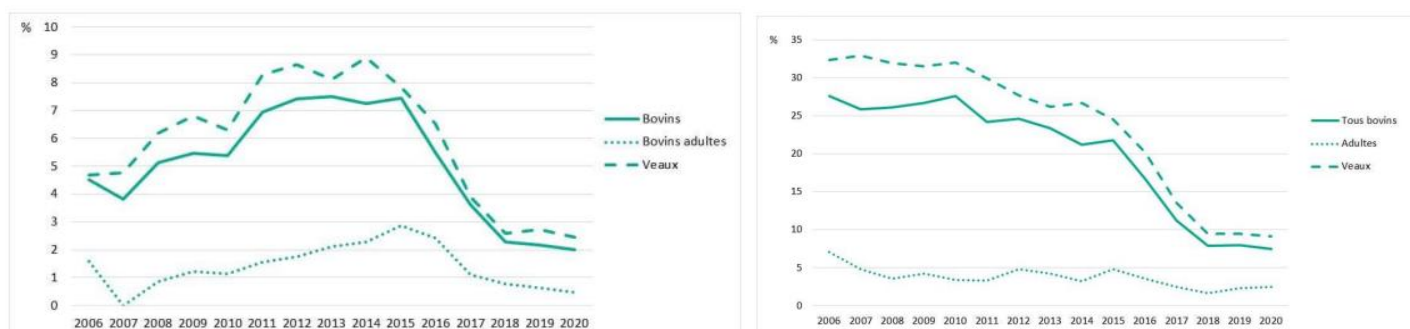


Figure 18 : Évolution entre 2006 et 2020 des proportions d'*E. coli* à gauche non sensibles au ceftiofur et à droite non sensibles aux fluoroquinolones chez les bovins, issue du bilan du Résapath (2020)

Enfin, toujours grâce au bilan 2020 du Résapath, nous observons sur la **figure 19** que la proportion de souches d'*E. coli* pan-sensibles, c'est-à-dire sensibles à toutes les familles d'antibiotiques ne fait qu'augmenter au sein de chaque espèce animale et à l'inverse que la proportion d'*E. coli* pan-résistantes ne fait que diminuer. Les plus fortes hausses de proportions d'*E. coli* pan-sensibles s'observent chez les poules ainsi que les dindes avec un passage de 23 % environ en 2011 à plus de 65 % en 2020. La plus forte baisse de proportion d'*E. coli* pan-résistantes quant à elle est enregistrée chez les porcs avec un passage de 23 % en 2011 à 6 % en 2020.

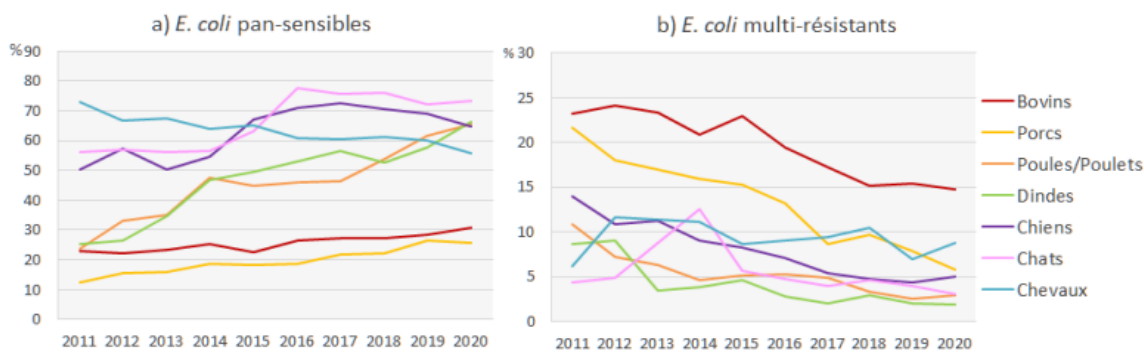


Figure 19 : Évolution entre 2011 et 2020 des souches d'*E. coli* a) pan-sensibles et b) pan-résistantes, issue du bilan du Résapath (2020)

Tous ces résultats sont encourageants et montrent que la prise de conscience globale ainsi que les actions menées ont permis de faire reculer la problématique de l'antibiorésistance dans les élevages. Mais il est important de continuer sur cette lancée et de chercher toujours plus de nouvelles solutions afin de ne pas tomber dans des impasses thérapeutiques face à des bactéries multirésistantes.

Grâce au Résapath, il est aujourd'hui possible d'avoir une bonne idée des taux de résistance des *E. coli* à l'origine d'entérite néonatale chez le veau.

Aujourd'hui, cette bactérie présente de nombreuses résistances vis-à-vis d'une grande partie de l'arsenal thérapeutique disponible en médecine vétérinaire (amoxicilline et acide clavulanique, la plupart des aminosides, les tétracyclines...).

Bien que préoccupante, la situation est en nette amélioration depuis 2006, car on observe une tendance à la baisse des taux de résistance chez *E. coli* vis-à-vis de l'ensemble des antibiotiques disponibles, avec de très fortes baisses (respectivement 75 % et 81 %) pour les fluoroquinolones et céphalosporines de dernières générations aussi appelées antibiotiques « critiques ».

Enfin, l'Anses via le Résapath rapporte aussi une augmentation des souches d'*E. coli* pan-sensibles et une diminution de celles multirésistantes. Il semble donc que les mesures mises en place pour contrer l'antibiorésistance portent leurs fruits.

3 Les alternatives aux antibiotiques dans ce contexte d'antibiorésistance

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'accroissement du nombre de résistance bactériennes, conjugué à la difficulté à trouver de nouvelles molécules antibiotiques, risque de conduire, à moyen terme, à de plus en plus d'échecs thérapeutiques face aux maladies bactériennes en santé humaine surtout et, à terme, animale. Aussi pour Ducrot et al. (2018) convient-il, en médecine animale, de réduire drastiquement l'usage des antibiotiques en accentuant les efforts de prévention des maladies bactériennes, de rationaliser et d'optimiser encore davantage l'usage des antibiotiques en cas de pathologie infectieuse et d'utiliser les traitements curatifs alternatifs. Dans leur article, Smulski et al. (2020) mettent en avant et proposent ainsi différentes alternatives aux antibiotiques telles que la phytothérapie, l'utilisation de peptides de défense de l'hôte comme la lactoferrine, ou encore le recours aux bactériophages. Dans cette partie nous détaillerons les principaux traitements alternatifs pouvant prétendre à remplacer l'antibiothérapie.

3.1 La phytothérapie et l'aromathérapie

3.1.1 Fondements et principes

La phytothérapie vise à traiter ou prévenir les maladies par l'utilisation de plantes. En fonction des plantes choisies et de leurs caractéristiques, elles vont être utilisées soit dans leur intégralité, soit partiellement (feuilles, fleurs, racines...). Le but est d'administrer au patient la portion de plante contenant la substance active nécessaire à l'élimination de l'agent pathogène ou à la guérison d'un symptôme particulier (Falzon et Balabanova, 2017). Ces portions de plantes peuvent être utilisées de différentes manières : en infusion, en décoction, en macération ou encore via une extraction hydroalcoolique visant à isoler ou concentrer la substance active utile de la plante (Ducrot *et al.*, 2018).

L'utilité et les bénéfices de la phytothérapie sont reconnus en médecine humaine et vétérinaire par l'OMS. Son utilisation chez les animaux de rente reste pourtant compliquée du fait de l'absence de LMR calculée pourtant nécessaire à la commercialisation des produits animaux, et d'un trop faible recul sur leur utilisation. Ainsi en élevage, les produits de phytothérapie peuvent être utilisés uniquement si les préparations magistrales prescrites sont réalisées avec des substances inscrites au tableau I des limites maximales de résidus. Aujourd'hui, un délai d'attente forfaitaire doit alors être appliqué (Lardy et Issautier, 2016), mais cela devrait évoluer dans les années à venir.

La phytothérapie agit de la même manière que l'allopathie. Elle présente peu d'effets secondaires, mais son principal problème reste son coût. Bien qu'envisageable pour traiter un ou quelques animaux, elle devient trop onéreuse lorsqu'il s'agit de soigner tout un troupeau. Le choix de la phytothérapie doit par ailleurs être adapté au contexte : elle nécessite une adhésion de l'éleveur, car elle requiert du temps, des connaissances et une capacité financière permettant de supporter un coût de traitement élevé. De plus, des problèmes de qualité sont observés dans les produits retrouvés actuellement sur le marché. En effet, la substance active n'est pas toujours correctement purifiée ou d'un lot à l'autre la concentration en molécule active peut varier, engendrant des pertes de maîtrise. Enfin, il faut que l'animal soit suffisamment coopératif pour prendre un traitement par voie orale.

La phytothérapie peut être indiquée dans de multiples situations. Ainsi, certaines plantes présentant naturellement des composés antiviraux, elle est particulièrement recommandée contre les maladies virales n'ayant pas de traitement allopathique spécifique (Dordain 2016). Dans leur synthèse d'article, Ayrle et al. (2016) recensent l'existence de deux plantes aux propriétés antivirales pouvant être utilisées lors d'entérites néonatales : *Glycyrrhiza glabra* L. et *Urtica dioica* L. La phytothérapie peut aussi être utile dans de nombreux autres domaines tels que la détoxification du foie, les troubles locomoteurs, les affections cutanées... Enfin, la phytothérapie peut être utilisée seule ou en association avec d'autres traitements (allopathiques, homéopathiques...).

En pratique, l'utilisation de la phytothérapie est simple. Il ne faut pas combiner plus de 3 plantes lors d'une préparation magistrale et celles-ci doivent être présentes en quantité égale afin de ne pas trop diluer les principes actifs. Pour ce qui est des posologies en médecine rurale, elles sont de 1 mL pour 10 kg par voie orale chez les ovins et caprins et de 10-15 mL pour 100 kg par voie orale chez les bovins et équins. Pour des troubles aigus, il convient d'effectuer une administration de la préparation magistrale 2 à 3 fois par jour pendant 7 à 15 jours et une fois par jour pendant minimum trois semaines lors de troubles chroniques (Dordain, 2016).

L'aromathérapie est quant à elle est une sous-catégorie de la phytothérapie. Elle correspond uniquement à l'utilisation des huiles essentielles extraites des plantes pour traiter les maladies. Ces huiles sont extraites par entraînement à la vapeur, hydrodistillation, distillation sèche ou encore par extraction mécanique (Bouyahya *et al.*, 2017). Les huiles peuvent être utilisées par voie orale ou en pulvérisation locale selon l'effet recherché.

Le recours aux huiles essentielles est particulièrement intéressant lors de maladies digestives néonatales dont l'origine est souvent multifactorielle. L'identification de colibacille comme agent primaire ou secondaire de l'entérite engendre aujourd'hui le recours à l'antibiothérapie de manière systématique chez les veaux de moins de 8 jours. L'utilisation d'huiles essentielles, capables d'agir également sur les bactéries, est pourtant une alternative qu'il convient de développer. Pour être efficace, il est nécessaire d'identifier très tôt la bactérie concernée pour administrer les bonnes huiles. En l'état actuel des connaissances, ceci n'est pas possible. En revanche, les huiles peuvent être utilisées en complément de l'antibiothérapie. Elles vont agir d'une part sur la bactérie et d'autre part corriger les lésions et les modifications des fonctions physiologiques induites par les bactéries tout en stimulant le système immunitaire dans sa globalité. À la suite d'un prélèvement de matière fécale, et après isolement de l'agent pathogène, il est possible de réaliser un phytogramme permettant de déterminer les plantes qui présenteront le meilleur pouvoir antibactérien contre la souche bactérienne isolée. Les résultats sont obtenus au bout de 48 heures en moyenne (Mauvisseau, 2016).

3.1.2 Le phytogramme

Le phytogramme ou aromatogramme est dérivé de l'antibiogramme. À la place des disques d'antibiotiques déposés sur la gélose précédemment ensemencée avec la bactérie, on vient déposer au fond de puits directement l'huile ou le mélange d'huiles essentielles à tester et on observe le développement de la bactérie. La lecture est effectuée au bout de 24 heures. Le phytogramme permet de tester un mélange d'huiles essentielles et d'apprécier son pouvoir inhibiteur vis-à-vis d'une bactérie isolée sur l'animal. Il existe des interactions entre huiles essentielles qui peuvent avoir un effet bénéfique ou délétère (Mauvisseau, 2016). Ces effets sont au nombre de quatre :

- L'effet synergique : l'effet obtenu en utilisant le mélange de deux huiles essentielles est supérieur à l'effet combiné des deux huiles essentielles utilisées séparément
- L'effet antagoniste : l'effet obtenu en utilisant le mélange de deux huiles essentielles est inférieur à l'effet combiné des deux huiles essentielles utilisées séparément. Il convient donc de ne pas utiliser ces huiles ensemble.
- L'effet additif : l'effet obtenu en utilisant le mélange de deux huiles essentielles est égal à l'effet combiné des deux huiles essentielles utilisées séparément.
- Effet indifférent : Il n'y a aucune interaction entre les deux huiles essentielles.

Comme pour la phytothérapie, dans la pratique de l'aromathérapie on recommande de ne pas utiliser plus de trois ou quatre huiles essentielles ensemble. Au-delà, le mélange devient incontrôlable et l'action synergique recherchée n'est pas obtenue.

3.1.3 Application de la phytothérapie et de l'aromathérapie lors d'entérite néonatale

Lors d'entérite bactérienne chez un veau de moins de 8 jours ou en présence de signes de septicémie, l'antibiothérapie est aujourd'hui nécessaire pour maximiser ses chances de survie. Mais, la phytothérapie peut être utilisée en traitement complémentaire pour stimuler l'immunité, limiter la diarrhée ou encore jouer un rôle anti-inflammatoire accélérateur du processus de guérison. Dans leur article, Smulski et al. (2020) rapportent que le thym, l'origan et la sauge présentent une activité bactéricide en détruisant la paroi bactérienne. Cependant dans son état des lieux de 2018, l'Anses rapporte un effet *in vivo* uniquement préventif et non curatif des huiles essentielles (Anses, 2018).

C'est surtout lors de gastro-entérites virales que le recours à la phytothérapie prend tout son sens. En effet, Dordain (2016) énumère quelques plantes intéressantes pour combattre les entérites virales :

- Le Cyprès (*Cupressus sempervirens*) présenterait une activité antivirale. Il prévient l'adhésion virale sur la cellule hôte, provoque la lyse du virus, empêche la réplication virale en se fixant sur les protéines de surface de celui-ci et protège le tissu conjonctif par un effet inhibiteur des collagénases.
- Les échinacées sont utilisées pour leur effet immunomodulateur. Elles stimulent l'immunité non spécifique en agissant sur les macrophages et l'interleukine 1, mais aussi l'immunité spécifique en agissant sur les cytokines, les lymphocytes B, les cellules NK, les IgA et les IgM. Elles possèdent aussi une activité anti-inflammatoire et anti-infectieuse.
- L'alchémille, possède des propriétés astringentes, angioprotectrices et antimycosiques.
- La mélisse aux propriétés antispasmodiques digestives protège le tube digestif des ulcères en favorisant la production de mucines et de prostaglandines. Elle est aussi hypolipémiante, antibactérienne et antiparasitaire.

Enfin, dans leur étude, Turini et al. (2022) ont montré que l'ajout d'un aliment médicamenteux à base de plante à l'alimentation de veaux entre le 3^{ème} et le 21^{ème} jour de vie limitait significativement l'apparition de diarrhée comparativement au lot témoin ne recevant pas ces extraits de plantes et que les veaux malades guérissaient plus rapidement dans le lot recevant cet aliment médicamenteux.

Il apparaîtrait donc que théoriquement la phytothérapie puisse être utilisable seule lors d'entérite néonatale virale ou combinée aux antibiotiques afin d'accélérer la guérison du veau lors d'entérites bactériennes. Cependant, beaucoup d'études sur ses bienfaits seraient encore à réaliser avant d'être certains de sa réelle efficacité à d'autres fins qu'une unique utilisation prophylactique visant à renforcer le système immunitaire du veau et limiter l'apparition des diarrhées néonatales.

La phytothérapie est un moyen thérapeutique utilisant les plantes à des fins médicamenteuses. Certaines plantes contiennent en effet des substances actives capables d'agir sur les virus et les bactéries. C'est le cas du thym, de l'origan ou de la sauge dont les propriétés bactéricides ont été observées ; ou encore du cyprès qui semblerait posséder une activité antivirale, de l'échinacée pour ses effets immunomodulateurs ou de la mélisse pour ses propriétés antispasmodiques.

L'aromathérapie, sous-catégorie de la phytothérapie s'appuie sur les huiles essentielles de plantes pour traiter les maladies.

Malheureusement les études actuelles réalisées avec des huiles essentielles, notamment dans un contexte de diarrhées néonatales, ont montré que, face aux bactéries, pour être efficace, il convenait d'identifier très tôt l'agent pathogène, ce qui reste difficile et très coûteux aujourd'hui. Ainsi, leur utilisation semble réservée à une simple visée préventive pour l'instant.

La phytothérapie ne peut donc pas encore se substituer à l'antibiothérapie, mais peut être utilisée en complément pour améliorer les chances de guérison. Pour les maladies virales, elle reste toutefois une piste de réflexion pour la recherche de traitement spécifique curatif.

3.2 La phagothérapie

La phagothérapie a été découverte et testée il y a environ un siècle par Felix d'Herelle (Bicalho *et al.*, 2012). Cette méthode de traitement a été utilisée de façon courante en médecine humaine et vétérinaire jusqu'en 1940 où elle a laissé sa place à l'antibiothérapie du fait de sa facilité d'administration et sa praticité (Dublanche et Patey, 2011). À partir des années 2000, face à la problématique majeure de l'antibiorésistance, la phagothérapie revient sur le devant de la scène mondiale comme solution alternative possible. Cette thérapie fait intervenir des bactériophages virulents sélectionnés pour éliminer les bactéries à l'origine des différentes maladies en médecine humaine et vétérinaire (Ducrot *et al.*, 2018).

3.2.1 Description des bactériophages

Les bactériophages aussi appelés phages sont des virus qui reconnaissent, parasitent et tuent spécifiquement, pour la plupart d'entre eux, les bactéries. Chaque catégorie de bactériophage présente une forte spécificité d'hôtes et ne peut infecter qu'un type précis de bactérie. De plus, ils sont incapables d'infecter les cellules végétales ou animales, ce qui fait d'eux un excellent choix pour traiter les infections bactériennes (Dublanche et Patey, 2011). D'un point de vue anatomique, les bactériophages sont constitués d'une enveloppe protéique appelée capsid qui contient le matériel génétique, principalement de l'ADN, mais parfois de l'ARN (Loponte *et al.*, 2021). Ils présentent une grande variété tant au niveau morphologique qu'au niveau génomique. Selon Ducrot *et al.* (2018), ils représenteraient l'entité biologique la plus abondante de la biosphère. Ils jouent un rôle majeur dans le maintien de la diversité et la régulation des populations bactériennes au sein des écosystèmes. Ce sont des virus très résistants qui peuvent rester inertes des mois, voire des années, dans tous les environnements, qu'ils soient aquatiques ou terrestres. Ils contribuent d'ailleurs à l'évolution du vivant du fait de leurs échanges de matériel génétique avec les bactéries. Ils constituent avec les microalgues et les microorganismes pathogènes ou non, le socle de tous les écosystèmes de notre planète (Dublanche et Patey, 2011).

Le cycle de vie des bactériophages peut être de deux types (**figure 20**) (Ducrot *et al.*, 2018 ; Loponte *et al.*, 2021 ; Smulski *et al.*, 2020) :

- Premièrement, le cycle lysogénique. Au cours de ce cycle, le phage vient intégrer son ADN dans le chromosome de la bactérie hôte. Une fois intégrée au génome bactérien, la portion d'ADN phagique est appelée prophage. Ce cycle est aussi nommé infection tempérée ou non virulente, car dans ce cas le phage ne tue pas la bactérie hôte, mais l'utilise comme un refuge où il siège en dormance. Le prophage est alors répliqué et transmis de manière passive à la descendance de la bactérie hôte. Selon les gènes présents sur l'ADN du bactériophage, la bactérie « transformée » peut acquérir de nouvelles caractéristiques telles que des facteurs de virulence, de résistance, etc. C'est à cause de l'existence de ce cycle qu'à ses débuts l'utilisation de la phagothérapie était remise en question.

- Deuxièmement, le cycle lytique ou virulent. Lors de ce cycle, le phage va infecter une bactérie hôte et lui administrer son ADN. Cela va venir bloquer le métabolisme normal de l'hôte qui, à la place, va produire de nouveau phage au sein de son cytoplasme jusqu'à son épuisement et sa mort, libérant ainsi de nouveaux phages.

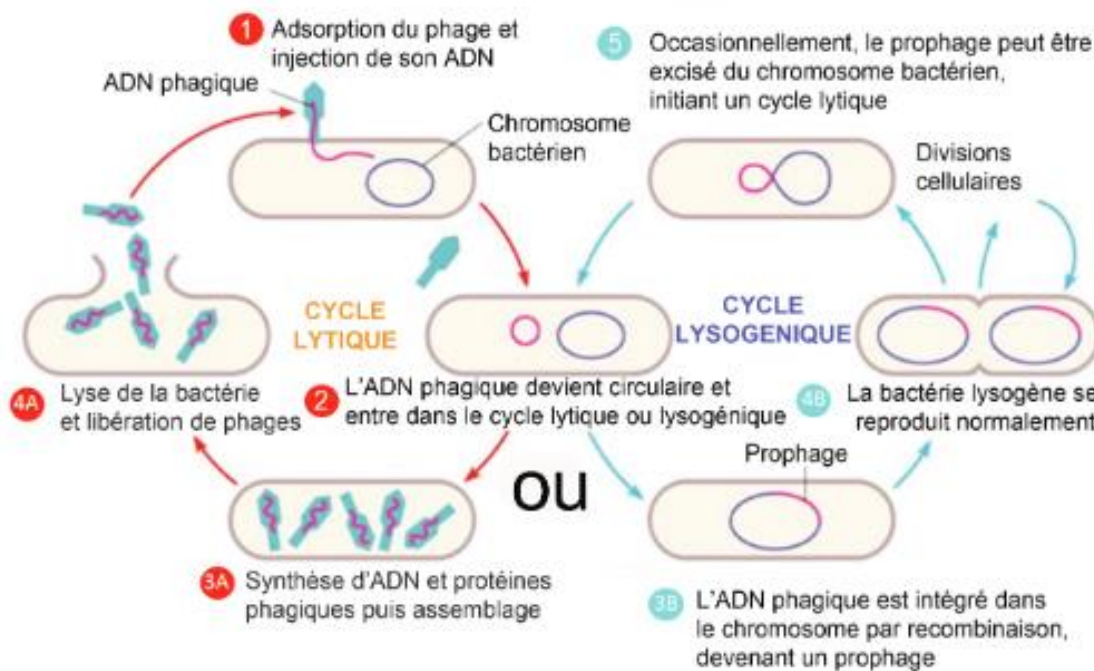


Figure 20 : Schéma explicatif des cycles virulents (à gauche) et lysogéniques (à droite) des bactériophages, issue de Ducrot et al. (2018)

Certains phages ne se répliquent que suivant un cycle virulent et sont nommés phages virulents, tandis que d'autres peuvent se répliquer selon les deux cycles et sont nommés phages tempérés.

3.2.2 Présentation de la phagothérapie et mode d'action

En phagothérapie, ne s'utilisent que des phages virulents, car son but est de détruire les bactéries pathogènes. Il est donc important de s'assurer que les phages utilisés sont strictement à cycle lytique. Sinon cela pourrait avoir de graves conséquences sur le patient traité. Par ailleurs, comme précisé précédemment, les phages ont une étroite spécificité d'hôte. Il faut donc avant traitement isoler la bactérie responsable de l'infection pour pouvoir choisir des phages à même de l'éliminer. Ceci demande du temps avant de pouvoir mettre en place le traitement ce qui rend la phagothérapie difficile à utiliser en cas d'urgence (Dublanchet et Patey, 2011).

Pour autant, il existe deux types d'approches thérapeutiques (Ducrot *et al.*, 2018) :

- Soit une stratégie de traitement dit « prêt-à-porter ». C'est une approche probabiliste qui consiste en l'administration d'un mélange de bactériophages spécifiques des principales souches bactériennes de l'espèce identifiée. Cette approche nécessite une surveillance microbiologique pointue afin de pouvoir adapter rapidement la composition du mélange si celui-ci venait à ne pas présenter l'efficacité escomptée.

- Soit une stratégie de traitement dite « sur mesure ». C'est une approche plus spécifique puisqu'elle consiste en l'administration d'un mélange de bactériophages ciblant spécifiquement la souche bactérienne responsable après que celle-ci ait été identifiée.

Par ailleurs, le rapport entre le nombre de phages administrés et le nombre de bactéries pathogènes est un facteur important à prendre en compte dans la phagothérapie. Il existe deux approches principales envisagées selon la quantité de phages administrée au patient. La première, l'approche dite active, consiste à administrer une petite quantité de phages. L'élimination des bactéries sera alors fonction du temps nécessaire pour générer suffisamment de générations de phages à même de venir à bout de toutes les bactéries pathogènes. À l'inverse, l'approche dite passive consiste à apporter des phages en plus grande quantité afin de lyser les bactéries en peu de temps. L'approche passive semble être celle présentant la meilleure efficacité (Loponte *et al.*, 2021).

Malheureusement, comme pour l'antibiorésistance, du fait de leurs grandes capacités d'adaptation, les bactéries peuvent développer des mécanismes de résistance contre les phages comme la perte ou la modification des facteurs d'attachement du phage à sa paroi bactérienne, une dégradation de l'ADN des phages lorsque ceux-ci l'injectent dans son cytoplasme ou encore des mutations sur le génome du phage pour bloquer sa réplication. Cependant, ce phénomène n'est pas aussi inquiétant que l'antibiorésistance, car il se développe dix fois moins rapidement et cette résistance peut être contournée en modifiant le mélange de phages administré (Loponte *et al.*, 2021).

3.2.3 Utilisation possible chez les bovins

Plusieurs expérimentations ont été réalisées afin d'étudier l'efficacité des bactériophages lors de diarrhées néonatales ou encore de mammite. Les résultats sur l'efficacité de la phagothérapie sont mitigés. En effet, dans leur étude Bicalho *et al.* (2012) ont essayé de traiter dix veaux contre l'entérite néonatale liée à *E. coli* à l'aide de phages récupérés du fumier de deux fermes. Un mélange de quatre bactériophages isolés du fumier a été administré par voie orale à six des dix veaux de l'étude, qui ont reçu le médicament deux fois par jour après un repas pendant 11 jours. À la fin de l'étude, une réduction du nombre d'*E. coli* dans les fèces a été observée, mais elle était trop faible pour être significative. Les auteurs émettent trois hypothèses différentes pour expliquer cette non-significativité. Cela pourrait être dû à un trop faible nombre d'animaux inclus à l'étude ; ou bien, au mode d'obtention des bactériophages qui s'est fait à partir du fumier produit par les vaches du troupeau ou encore l'administration par voie orale des bactériophages qui n'aurait pas été la plus judicieuse. Cette troisième hypothèse est infirmée par les travaux de Rozema *et al.* (2009) qui ont comparé l'efficacité d'administration de phages par voie orale et rectale. Ils en ont conclu que le temps de rétention plus long subi par les phages administrés par voie orale dans le tube digestif augmentait la possibilité pour les phages d'interagir avec les cellules d'*E. coli* et diminuait significativement la taille de l'effectif.

Par ailleurs, dans leur synthèse d'article Smulski *et al.* (2020) rapportent que différentes expérimentations ont été réalisées chez la vache pour tenter de traiter les mammites avec des bactériophages bien spécifiques, notamment le bactériophage K. Les résultats obtenus sont satisfaisants contre les bactéries du genre *Staphylococcus* y compris sur certaines souches présentant des gènes de résistance à la méticilline (SARM).

D'un point de vue réglementaire, les phages ne possèdent plus d'AMM en France que ce soit en médecine humaine ou en médecine vétérinaire. L'application de la réglementation relative

aux médicaments n'est pas totalement adaptée au développement industriel de phages, ce qui entraîne un flou juridique et législatif. Un positionnement sur l'utilisation des phages en tant qu'agent thérapeutique doit être établi. Ce travail est en cours d'élaboration par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (Ducrot *et al.*, 2018). À l'heure actuelle, la phagothérapie n'est appliquée que très rarement en médecine humaine, dans des cas d'impasses thérapeutiques. Il faudra donc encore attendre quelque temps avant que la phagothérapie ne soit de nouveau utilisée de manière courante.

Les bactériophages, ou phages sont des virus bactériens présentant une forte spécificité d'hôte. Ils se multiplient selon deux cycles de vie différents :

- **Le cycle lysogénique qui ne conduit pas à la mort de la bactérie infectée et peut, si le phage est porteur de gènes de virulence ou de résistance, les lui transmettre.**
- **Le cycle lytique ou virulent qui amène à la destruction de la bactérie hôte.**

La phagothérapie est une méthode de traitement qui utilise exclusivement des bactériophages à cycle virulent strict afin de détruire l'agent bactérien à l'origine de la maladie.

Elle implique :

- **De bien cibler la bactérie responsable de l'infection à traiter, ce qui demande du temps et n'est pas compatible avec un traitement d'urgence.**
- **De bien sélectionner le phage qui doit être à cycle strictement lytique. En effet, l'utilisation de phage lysogénique présente un risque significatif de transmission de gènes de virulence ou résistance à la bactérie, ce qui est tout à fait contraire à l'objectif recherché en matière d'antibiorésistance.**

Le risque présenté par le phage à cycle lysogénique a conduit à cesser l'utilisation de cette méthode au profit de l'antibiothérapie, et les études sont aujourd'hui peu nombreuses avec des résultats mitigés.

En France, les phages ne possèdent plus d'AMM. Il convient donc qu'une décision soit prise afin de statuer si le rapport bénéfice-risque de leur utilisation est positif ou non, et envisager de retravailler sérieusement cette solution pour réduire l'antibiorésistance.

3.3 Les peptides de défense de l'hôte

3.3.1 Description et classification

Initialement appelés peptides antimicrobiens, ils ont été découverts dans les années 1970 à partir d'études réalisées sur les insectes d'une part et sur la peau des amphibiens d'autre part. Ce sont des molécules de défense produites par l'organisme et intervenant dans le cadre de l'immunité innée. Ils ont été renommés peptides de défense de l'hôte, car leur activité biologique s'étend bien au-delà d'une simple fonction antimicrobienne (Ducrot *et al.*, 2018). On dénombre aujourd'hui plus de 2 700 peptides répertoriés avec plus de 2 000 d'origine animale. Chez les animaux, ces peptides sont produits essentiellement par les cellules épithéliales et les phagocytes présents à l'interface entre l'organisme et son environnement (peau, tractus respiratoire, digestif, urinaire et reproducteur).

Les peptides de défense de l'hôte sont de petite taille (12 à 50 acides aminés) et présentent des domaines hydrophobes, ce qui explique leur capacité à interagir avec la membrane bactérienne. Leur classification s'effectue en quatre catégories et est basée sur leur structure secondaire. Les deux principales catégories sont les cathélicidines présentant une structure en hélice alpha et les défensines comportant des feuillets bêta (Ducrot *et al.*, 2018).

3.3.2 Mode d'action

L'activité biologique des peptides de défense de l'hôte est antimicrobienne du fait de leur capacité à déstabiliser les membranes des microorganismes pathogènes (Ducrot *et al.*, 2018 ; Smulski *et al.*, 2020). Certains d'entre eux peuvent également pénétrer à l'intérieur des microorganismes afin de perturber leur métabolisme (réplication de l'ADN, synthèse protéique...). Par ailleurs, ces mécanismes de perturbations métaboliques ne présentent pas une haute affinité pour une cible spécifique au sein de l'agent pathogène, ce qui réduit grandement le risque d'apparition de résistance bactérienne contre ces peptides.

Des études réalisées au cours des années 2000, ont mis en évidence que les peptides de défense des mammifères étaient capables de recruter les cellules immunitaires et de les stimuler lors de maladie, et ceci même à des niveaux bien inférieurs à ceux requis pour une activité antimicrobienne directe. Il a aussi été découvert que ces peptides en plus d'avoir des propriétés immunomodulatrices présentaient également des propriétés anti-inflammatoires, antitoxiniques, antitumorales, favorisant l'angiogenèse et accélérant la réparation des lésions (Ducrot *et al.*, 2018).

3.3.3 Exemple de la lactoferrine

Parmi l'ensemble des peptides de défense de l'hôte connus, la lactoferrine a fait l'objet de recherche sur ses potentiels effets bénéfiques lors de diarrhées néonatales. La lactoferrine est une glycoprotéine de la famille des transferrines qui présente une très forte affinité pour le fer. Elle est naturellement présente chez tous les mammifères au sein de leurs fluides corporels et notamment dans le lait maternel. Elle est produite par les cellules épithéliales glandulaires. Elle est également un composant majeur des granules des polynucléaires neutrophiles. Dans leur ouvrage, Smulski *et al.* (2020) rapportent que la lactoferrine est une protéine bioactive qui présente des propriétés

immunomodulatrices, anti-inflammatoires, bactériostatiques, bactéricides, antivirales et antifongiques.

L'utilisation de cette protéine dans le traitement de la diarrhée du veau est envisagée étant donné son effet sur les agents pathogènes du tractus gastro-intestinal et son impact sur le système immunitaire. Au niveau intestinal, la lactoferrine augmente la mobilité de certaines bactéries (dont *E. coli*), ce qui entrave leur adhésion aux cellules épithéliales et les empêche de former des biofilms. D'autre part, du fait de sa forte affinité pour le fer, elle présente aussi un effet bactériostatique en privant les bactéries de cet ion essentiel à leur croissance. Mais cet effet est souvent temporaire, car les bactéries ont développé des mécanismes pour contrer les propriétés de séquestration du fer de la lactoferrine. Ward et al. (2002) rapportent que certaines bactéries Gram négatives se sont ainsi mises à synthétiser des chélateurs de fer afin de récupérer le fer piégé par celle-ci. Enfin, son activité bactéricide est basée sur l'interaction d'une de ses extrémités avec la paroi bactérienne. Cela engendre une libération rapide de lipopolysaccharides qui provoque une augmentation de la perméabilité membranaire conduisant à la fuite de composants intracellulaires et la mort de la cellule (Smulski *et al.*, 2020). Par ailleurs, la lactoferrine peut être métabolisée par les pepsines digestives pour donner de la lactoferricine, un peptide de défense plus petit présentant une activité bactéricide plus forte que celle de son précurseur (Ward *et al.*, 2002).

Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer au mieux l'utilité de cette protéine dans le traitement de la diarrhée du veau. Expérimentalement, Habing et al. (2017) ont constaté que l'administration de lactoferrine sous forme de lyophilisat dissous dans de l'eau distillée à raison de 3 g pour 30 mL d'eau à des veaux diarrhéiques divisait par deux le risque de décès avant 4 mois par rapport à un groupe témoin n'ayant reçu que de l'eau. Cependant, ils n'ont pas observé de différence significative sur la durée de l'épisode diarrhéique ou encore l'intensité des symptômes. Enfin, des recherches ont aussi porté sur l'utilité de la lactoferrine dans la prévention de la diarrhée du veau. Dans une étude, Pempek et al. (2018) ont cherché à observer l'impact d'une administration prophylactique de lactoferrine à raison d'un gramme additionné au mélange alimentaire le soir durant les sept premiers jours de vie. Ils ont constaté une baisse de l'incidence des diarrhées chez les veaux traités de 2 % par rapport au groupe témoin. Ce résultat n'est malheureusement pas significatif. Des recherches plus approfondies sur l'utilisation de la lactoferrine dans la prévention et le traitement des diarrhées néonatales doivent être envisagées afin de conclure sur la pertinence de l'utilisation de la lactoferrine comme alternative à l'antibiothérapie.

Les peptides de défense de l'hôte, sont des petites molécules découvertes dans les années 70 jouant un rôle primordial dans l'immunité innée étant donné leur action immunomodulatrice, anti-inflammatoire bactériostatique, bactéricide, antivirale et antifongique. Ils sont présents naturellement dans l'ensemble des fluides corporels et sont produits par les cellules épithéliales glandulaires.

La lactoferrine est un peptide de défense de l'hôte qui :

- **Augmente la mobilité bactérienne et empêche la création de biofilms au niveau intestinal.**
- **Prive les bactéries du fer dont elles ont besoin pour leur croissance.**
- **Interagit avec la paroi bactérienne, ce qui augmente sa perméabilité et conduit à la mort de la bactérie.**

Elle est naturellement présente dans le lait des mammifères a fait l'objet de quelques études ces dernières années. Même si celles-ci n'ont pas apporté de résultats significatifs dans le traitement des diarrhées néonatales, la réalisation d'études plus approfondies pourrait permettre de mieux comprendre ses mécanismes d'action et d'en faire un traitement viable pour remplacer les antibiotiques.

3.4 Quorum « sensing » et « quorum quenching »

La notion de « quorum sensing » ou communication bactérienne a été découverte vers 1960. Plusieurs études ont montré que les bactéries étaient capables d'interagir entre elles. En effet, grâce à la coordination de l'expression de certains gènes précis au sein d'une population, cette communication va permettre aux bactéries de modifier leur comportement de manière coordonnée au sein d'une même espèce ou d'espèces proches partageant le même mode de communication.

Les mécanismes de communication sont sensiblement les mêmes au sein de chaque espèce bactérienne. Les bactéries sécrètent des molécules dites « de signalement » pour indiquer leur présence aux autres. Ces molécules se concentrent alors dans le milieu extracellulaire jusqu'à atteindre une valeur seuil qui va engendrer une modification de l'expression de certains gènes de manière coordonnée et induire un changement de phénotype de l'ensemble des bactéries de la même espèce. C'est pour cela que l'on parle de « quorum sensing ». Les molécules sont perçues par l'ensemble de la population bactérienne soit au niveau d'un récepteur à leur surface, soit par un transporteur qui absorbe la molécule de signalement dans la bactérie. Le type de molécule de signalement change en fonction du type de bactérie afin qu'il n'y ait pas de confusion entre elles (Ducrot *et al.*, 2018).

De nombreuses fonctions sont contrôlées par des mécanismes de « quorum sensing ». Par exemple, la conjugaison bactérienne, la transformation, la sporulation, la formation de biofilms ou encore l'activation des facteurs de virulence chez les bactéries pathogènes. Dès lors, il apparaît que contrôler cette communication pour induire certaines fonctions d'intérêts ou à l'inverse éviter l'expression de certains gènes comme ceux impliqués dans la virulence permettrait de lutter contre l'apparition de nombreuses pathologies bactériennes. La notion de « quorum quenching » c'est-à-dire le blocage du mécanisme de « quorum sensing » devient alors une possibilité thérapeutique qu'il convient d'explorer (Ducrot *et al.*, 2018). Cette approche vise à empêcher l'expression de gènes de virulence sans forcément éliminer les bactéries afin de permettre de limiter l'apparition de mécanismes de résistance.

Le « quorum sensing » ou communication bactérienne a été découvert vers 1960. Il s'agit d'une communication bactérienne, réalisée via de petits peptides appelés molécules de signalement et intervenant dans différents mécanismes, notamment l'expression coordonnée des gènes de virulence au sein d'une population de bactéries pathogènes. Ainsi en interférant avec ce signal, il serait possible d'empêcher l'expression de ces gènes de virulence et de bloquer la pathogénicité de ces bactéries. Ce processus d'interférence est appelé « quorum quenching » et mérite d'être étudié plus en détail.

Conclusion

Dans un contexte de diarrhées néonatales en élevage bovin, l'étiologie de l'entérite est dans la majorité des cas multifactorielle. Les principaux agents identifiés sont pour les virus : les Rotavirus et les Coronavirus, pour les parasites *Cryptosporidium parvum* et pour les bactéries *Escherichia Coli*. La morbidité et la gravité des épisodes diarrhéiques sont fonction de différents facteurs de risque qu'il convient pour l'éleveur de maîtriser. Il s'agit principalement de la propreté du box de vêlage, de la qualité du colostrum, de l'ambiance et de la ventilation du bâtiment ou encore de la densité animale. Lors de diarrhées néonatales, le traitement initial est la fluidothérapie qui va permettre de corriger la déshydratation ainsi que les déséquilibres électrolytiques. Pour cela, un examen clinique minutieux du veau est nécessaire afin de lui apporter la quantité de fluide adéquat. Des traitements spécifiques, lorsque l'agent pathogène a été détecté, peuvent être administrés en complément tel que les antibiotiques lors d'atteinte bactérienne.

Depuis leur découverte dans les années 1930, les antibiotiques, compte tenu de leur efficacité et de leur facilité d'utilisation, ont été utilisés sans restriction, parfois même à tort. Cela a engendré l'émergence de nombreuses résistances bactériennes à ces molécules. Or, l'apparition de bactéries résistantes à l'ensemble des antibiotiques existants, combinés à la difficulté de créer de nouvelles molécules fait de l'antibiorésistance l'une des problématiques majeures du XXI^{ème} siècle en santé humaine et vétérinaire. Face à ce défi, des mesures drastiques ont été prises à l'échelle mondiale avec la mise en place du concept « One Health » en 2015, mais aussi à l'échelle nationale avec la création de plans de lutte pluriannuels : les plans EcoAntibio 1 (2012-2017) et EcoAntibio 2 (2017-2021). Le premier plan a été un franc succès, surtout au niveau de l'objectif de réduction de l'utilisation des antibiotiques et particulièrement ceux classés comme « critiques ». Le Résapath a ainsi observé un recul des taux de résistance aux molécules antibiotiques usuelles chez *E. Coli* à l'origine de diarrhées néonatales entre 2006 et 2020.

En parallèle, de nombreuses thérapies alternatives se développent afin d'essayer de remplacer l'antibiothérapie. C'est le cas de la phytothérapie, la phagothérapie, les traitements à l'aide de peptides de défense de l'hôte ou encore du « quorum quenching ». Malheureusement, dans l'état actuel des connaissances, ces thérapies ne présentent pas la même efficacité que l'antibiothérapie et nécessitent d'être étudiées plus amplement pour en devenir un vrai substitut. Elles peuvent toutefois d'ores et déjà être utilisées en complément des antibiotiques, pour accélérer le processus de guérison et limiter les échecs thérapeutiques liés à l'antibiorésistance.

Deuxième partie : étude expérimentale

1 Introduction

Dès sa naissance, le veau nouveau-né est au contact d'une multitude d'agents pathogènes présents dans son environnement ou portés par ses congénères. Il doit alors lutter contre ses microorganismes avec un système immunitaire encore immature.

Dans ses premiers jours de vie, les diarrhées néonatales représentent le plus gros danger sanitaire pour le veau. Celles-ci peuvent être engendrées par une multitude d'agents viraux, bactériens ou encore parasitaires assez résistants dans le milieu environnant et agissant en synergie. Par ailleurs, de nombreux facteurs de risque peuvent influencer sur la pression infectieuse ou encore la sensibilité du veau aux maladies favorisant le développement d'épidémies. Il apparaît alors important de réussir à identifier rapidement le ou les agent(s) pathogène(s) à l'origine de la diarrhée afin de mettre en place des traitements spécifiques préventifs ou curatifs. Ceux-ci ne représentent pourtant pas la partie la plus importante du traitement. En effet, la déshydratation et l'acidose étant les symptômes les plus graves, une réanimation liquidienne précoce maximisera les chances de survie du veau.

Notre étude s'intéresse principalement à la bactérie *Escherichia coli* à l'origine de diarrhées néonatales. En effet, dans le contexte actuel de l'émergence assez préoccupante des résistances aux antibiotiques, cette bactérie commensale du tube digestif inquiète du fait de sa capacité à acquérir à la fois des gènes de virulence ainsi que des gènes de résistance aux antibiotiques à l'origine de plus en plus d'échecs thérapeutiques. Ainsi, depuis 2012, les institutions, via notamment les plans EcoAntibio en France, cherchent à instaurer une utilisation plus raisonnée des antibiotiques. Ceci afin de limiter le développement et l'expansion des résistances qui pourraient se propager aux agents pathogènes humains et avoir de graves conséquences sanitaires.

C'est pourquoi, notre travail a pour but d'identifier les souches d'*Escherichia coli* à l'origine de diarrhées néonatales ainsi que les résistances aux principaux antibiotiques vétérinaires qu'elles possèdent sur un pool de veaux malades et sains prélevé dans l'Allier afin de les comparer à ceux isolés par Mlle Lacroute dans sa thèse réalisée en 2013 (Lacroute, 2014). Le but étant d'identifier les variations des taux de résistance aux antibiotiques depuis une dizaine d'années et vérifier que ceux-ci suivent la tendance voulue par les plans EcoAntibio. Enfin, nous avons aussi cherché à mettre en évidence de potentielles corrélations entre la présence de certains gènes de virulence et certains gènes de résistance afin d'identifier d'éventuels phénotypes particuliers de souches d'*Escherichia coli* en vue d'adapter au mieux le traitement au chevet de l'animal.

2 Matériels et méthodes

Comme ce fut le cas pour la thèse de Lacroute (2014), dont cette étude constitue le prolongement, le protocole et le financement de la présente thèse ont été décidés par les représentants des différentes structures engagées dans le projet, à savoir le Groupement Technique Vétérinaire de l'Allier (GTV03), le laboratoire Eurofins – Cœur de France et l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA).

2.1 Choix des cliniques préleveuses

En 2011, dix-sept cabinets vétérinaires s'étaient engagés à effectuer des prélèvements de veaux sains (témoins) et de veaux atteints de diarrhée (malades) à la suite d'un appel à volontaires fait par le GTV03. Aussi, afin d'avoir des résultats comparables pour notre étude, nous avons relancé ces dix-sept structures pour qu'elles réalisent des prélèvements de selles et de sang dans les mêmes élevages que ceux de la première période. Sur les dix-sept cabinets ayant contribué en 2011, seuls dix se sont remobilisés pour la présente étude.

2.2 Choix des élevages inclus dans l'étude et des veaux prélevés

2.2.1 Périodes de prélèvements

Initialement, les prélèvements devaient être effectués sur la saison de vêlage 2020-2021, c'est-à-dire approximativement d'octobre 2020 à avril 2021. Le premier prélèvement a été réalisé le 07 octobre 2020. À la fin de la saison, seulement quarante-huit prélèvements avaient été analysés. Il a donc été décidé de réaliser de nouveaux prélèvements sur la saison de vêlage 2021-2022. Sur cette période quarante nouveaux prélèvements ont alors été effectués entre le 9 décembre 2021 et le 8 avril 2022.

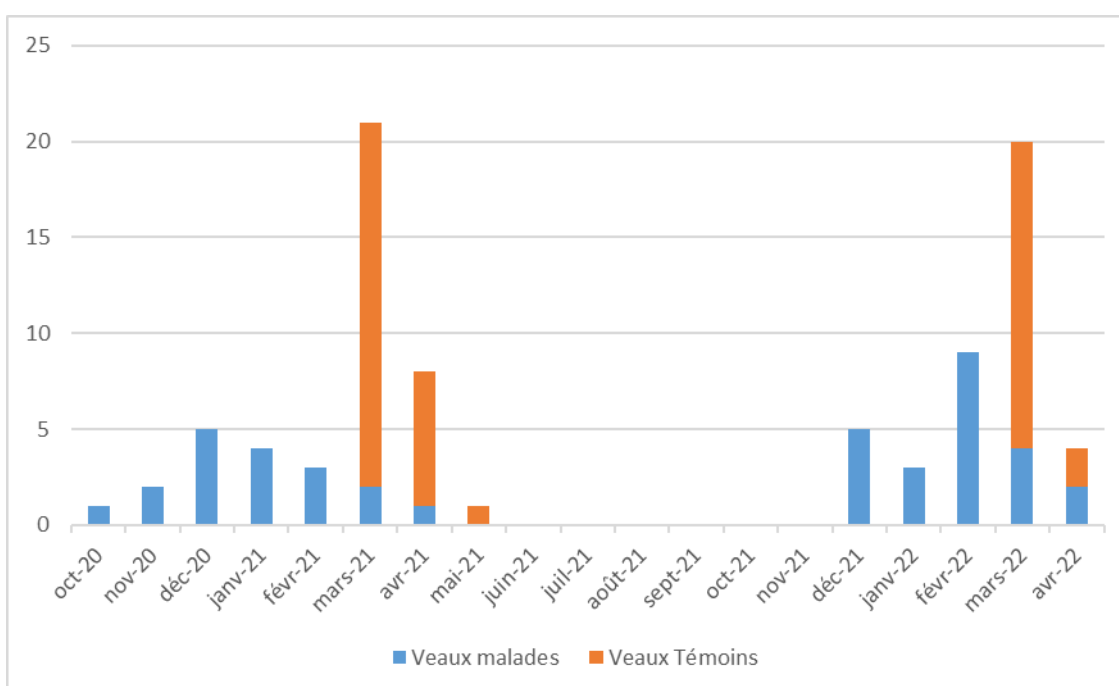


Figure 21: Nombre de prélèvements en fonction du mois de l'étude et du statut du veau

La **figure 21** présente le nombre de prélèvements réalisés en fonction des mois sur lesquels l'étude a été réalisée. Une distinction a été faite entre les veaux considérés comme malades (en bleu) et témoins (en orange). On remarque que les prélèvements de veaux témoins ont été réalisés surtout en fin de saison de vêlage, à partir du mois de mars. Les prélèvements de veaux malades ont quant à eux été effectués sur l'ensemble des périodes de vêlage avec des courbes à tendance gaussienne, centrées sur le mois de décembre 2020 pour la saison de vêlage 2020-2021 et sur le mois de février 2022 pour la saison 2021-2022.

2.2.2 Sélection des élevages et des veaux

Initialement, le principal critère d'inclusion d'un élevage dans l'étude était que celui-ci ait déjà été prélevé entre 2011 et 2013 pour la thèse d'Hélène Lacroute. Ainsi les élevages sélectionnés se situent tous dans l'Allier. En fonction du statut du veau (malade ou sain), l'élevage était alors intégré dans l'un des deux groupes d'études (malades ou témoins). Il était initialement prévu de se limiter à un seul veau prélevé par élevage, mais vu le trop faible nombre de prélèvements effectués la première année, il a été convenu de pouvoir prélever un second veau lors de la deuxième campagne de prélèvement (2021-2022) dans les élevages déjà prélevés l'année précédente. En fin d'étude, quelques élevages non prélevés entre 2011 et 2013 ont tout de même été inclus dans l'étude afin d'obtenir un nombre de prélèvements suffisant à des fins statistiques. Cela représente en tout cinq élevages. Pour ce qui est du choix des veaux, les critères d'inclusion étaient l'âge (entre zéro et dix jours) et l'absence de traitement antibiotique avant la réalisation des prélèvements.

2.2.2.1 Groupe d'étude des veaux malades

Les veaux prélevés étaient assimilés au groupe des malades lorsque le vétérinaire préleveur identifiait chez eux des signes d'entérite néonatale ou de septicémie au moment du prélèvement et qu'ils n'avaient reçu aucun traitement antibiotique auparavant.

2.2.2.2 Groupe d'étude des veaux témoins

Les veaux qui ont été inclus dans ce groupe ne devaient pas présenter de signes cliniques d'entérite néonatale ou de septicémie à la date du prélèvement. De plus, l'élevage dont ils sont issus ne devait pas présenter d'antécédents de diarrhées néonatales durant la saison de vêlage en cours. La plupart des veaux témoins ont donc été prélevés en fin de campagne afin de s'assurer qu'aucun cas d'entérites néonatales ne se déclare après les prélèvements. Contrairement à l'étude d'Hélène Lacroute, nous n'avons pas pris en compte le fait que ces élevages devaient être indemnes également d'épisodes diarrhéiques lors de la précédente saison de vêlage, car ce critère n'avait pas pu être respecté à l'époque, trop peu de veaux possiblement témoins répondant à ce critère.

2.3 Prélèvements réalisés

2.3.1 Types de prélèvements réalisés

Le protocole de prélèvement réalisé, que ce soit pour les veaux témoins ou pour les veaux malades, était le même. Deux prélèvements différents ont ainsi été effectués pour chaque veau :

- Un prélèvement de selle, récupéré directement dans le rectum du veau ou pendant son émission afin que celui-ci ne puisse pas être contaminé par la litière de la stabulation. Ce prélèvement était ensuite conditionné dans un pot puis étiqueté et conservé au réfrigérateur entre +2 et +8 °C en attendant d'être envoyé au laboratoire.

- Chaque veau se voyait aussi prélever un tube de sang par ponction jugulaire afin de doser son taux d'immunoglobulines G (IgG) et évaluer ainsi la qualité du transfert colostral. Ce prélèvement a été effectué sur tube sec et seulement sur les veaux de plus de deux jours. En effet, le transfert colostral s'effectuant durant les 36 premières heures de vie, une mesure avant l'âge de deux jours n'est pas représentative. Ainsi, pour l'ensemble des veaux ayant fait l'objet d'un prélèvement de selle avant l'âge de deux jours, le prélèvement de sang n'a pas été réalisé. Un seul veau a dérogé à cette règle, mais la valeur d'IgG obtenue pour ce veau n'a pas été incluse dans l'étude.

Les deux types de prélèvements accompagnés d'une feuille de commémoratifs (**Annexe 1**) devaient ensuite être envoyés en moins de 48 heures si possible au laboratoire Eurofins Laboratoire Cœur de France situé à Moulins qui s'était porté volontaire pour l'étude. Deux modalités d'envoi des prélèvements au laboratoire étaient envisageables :

- Dépôt par le vétérinaire préleveur,
- Ramassage par la navette du GDS, le jour de ramassage variant selon le cabinet préleveur.

2.3.2 Nombre de prélèvements réalisés

L'objectif initial était de réaliser un prélèvement dans chaque élevage inclus dans l'étude de 2011, soit 178 élevages à prélever selon la thèse de Mlle Lacroute et les informations transmises par le GTV03 et les différents cabinets participant à l'étude.

Durant la première saison de prélèvement 2020-2021, 48 veaux ont été prélevés dont 22 malades (45,8 %) et 26 témoins (54,2 %). Parmi l'ensemble de ces veaux, un animal a été prélevé par cheptel dans un panel de 46 élevages différents et deux ont été prélevés dans une même ferme. Lors de la seconde période de prélèvement 2021-2022, 40 veaux ont été prélevés dont 20 malades (50 %) et 20 témoins (50 %). Parmi l'ensemble des veaux, un animal a été prélevé par cheptel dans un panel de 38 élevages différents et deux ont été prélevés dans une même ferme. Par ailleurs, sur ces 38 exploitations, 12 avaient déjà été prélevés en 2020-2021. On retrouve la répartition du nombre de veaux prélevés par élevage dans le **tableau 6**.

| Nombre de veaux prélevés dans l'élevage | Nombre d'élevages concernés |
|---|-----------------------------|
| 1 veau | 60 |
| 1 veau par saison de vêlage | 12 |
| 2 veaux la même année | 2 |

Tableau 6 : Quantification du nombre de veaux prélevés dans chaque élevage

Ainsi, 88 veaux ont été prélevés sur l'ensemble de l'étude. Parmi ceux-ci, 65 ont eu un prélèvement de selle et de sang, 21 uniquement un prélèvement de selle et 2 uniquement un prélèvement de sang.

Enfin, parmi les 74 élevages prélevés, 5 n'ont pas participé à l'étude de 2013. Sur ces 5 exploitations, 3 ont fait l'objet d'un prélèvement d'un veau malade et 2 d'un veau témoin.

2.4 Méthode de dosage des IgG1 présents dans le sang des veaux

Le dosage du taux d'anticorps IgG1 présents dans le sang des veaux prélevés a été réalisé selon la technique d'immunodiffusion radiale aussi connue sous le nom de technique de Mancini. Les kits utilisés par le laboratoire Eurofins sont commercialisés par IDBiotech et portent le nom de kit BOV IgG1 Test®.

Le sang des veaux était prélevé par les vétérinaires en ferme dans des tubes secs. Ceux-ci étaient ensuite stockés au réfrigérateur avant d'être envoyés au laboratoire où ils étaient centrifugés afin de récupérer le sérum. Les sérums ainsi obtenus étaient alors conservés au congélateur jusqu'à ce que l'analyse soit réalisée. En effet, l'analyse était effectuée une fois par semaine, car les plaques IDRing® utilisées pouvaient doser jusqu'à 6 sérums concomitamment. Ainsi, le jour de l'analyse, les sérums étaient réchauffés à 30 °C puis dilués au 200^{ème} dans une solution tampon de phosphate salin comprenant 1 % de sérum de lapin. Les plaques IDRing® étaient composées de 10 puits. Dans les quatre premiers (numérotés de 1 à 4) étaient déposés 15 µL de solution standard fournie dans le kit. Ces solutions standards avaient des concentrations respectives de 200, 100, 50 et 25 µL/mL d'IgG1 bovin. Les six autres puits étaient remplis de 15 µL des différents échantillons à tester. Si le nombre d'échantillons à tester était inférieur à 6, les puits non utilisés étaient alors remplis d'eau distillée. La plaque était ensuite mise à incuber à environ 35°C dans une étuve prévue à cet effet. La révélation était réalisée après 16 heures d'incubation. La plaque était alors recouverte d'une solution d'acide acétique à 2 % durant une minute puis d'eau distillée durant 10 à 15 min à température ambiante. Les cercles de précipitation devenaient alors visibles. La lecture des cercles était ensuite réalisée à l'aide d'un lecteur de plaque et d'un logiciel informatique.

La validité du test était fournie par le logiciel si la courbe de calibration obtenue présentait un coefficient de corrélation $r > 0,99$. Dans ce cas, les résultats étaient rendus pour chaque puits sous la forme d'une concentration en IgG1 exprimée en g/L, le coefficient de dilution étant déjà pris en compte dans le calcul. Si le diamètre était inclus dans la gamme étalon (au minimum 5 g/L correspondant à la solution standard de 25 µL/mL et au maximum 40 g/L correspondant à la solution standard de 200 µL/mL), la valeur exacte du taux d'IgG était renvoyée. À l'inverse, si le diamètre du

cercle formé par l'échantillon n'était pas compris dans la gamme étalon, le logiciel renvoyait un message indiquant que l'échantillon était en dehors de cette gamme. Si le diamètre était trop petit, la concentration en IgG1 était <5 g/L. Si le diamètre était trop grand, la concentration était >40 g/L. Ainsi pour l'analyse des résultats nous avons fixé qu'une valeur de concentration en IgG1 <5 g/L était égale à 5 g/L et qu'une concentration en IgG1 >40 g/L était égale à 40 g/L.

2.5 Analyses bactériologiques sur les selles des veaux

Contrairement à l'étude menée en 2011-2013, pour cette thèse, l'accent a été mis essentiellement sur la recherche des *E. coli* à l'origine d'entérites néonatales, ainsi que la mesure de leur résistance aux différentes molécules antibiotiques utilisées de manière usuelle. Ceci explique pourquoi nous n'avons recherché qu'*E. coli* dans les selles des veaux prélevés. Les méthodes de dénombrement, d'identification, de typage et d'antibiogramme ont été les mêmes que celles réalisées pour la thèse de Mlle Lacroute.

2.5.1 Dénombrement bactérien

Le dénombrement bactérien est obtenu par dilution des selles des veaux prélevés dans de l'eau distillée de manière répétée afin de pouvoir quantifier sur une boîte de culture le nombre de bactéries et ainsi estimer la quantité de ces bactéries initialement présentes dans le prélèvement. La dite estimation est obtenue par un rapide calcul en fonction du nombre de dilutions qu'il a été nécessaire de réaliser pour obtenir une boîte de pétri lisible, c'est-à-dire contenant un nombre de colonies suffisamment faible pour pouvoir les distinguer et les dénombrer. Ainsi comme on peut le voir sur la **figure 22** (Lacroute, 2014), les selles étaient diluées une première fois au dixième dans de l'eau distillée afin de créer une première solution diluée. On prélevait ensuite 0,1 mL de cette solution qu'on mélangeait à 9,9 mL d'eau distillée pour réaliser une dilution à 10^{-3} de l'échantillon initial. On reproduisait cette dilution deux fois afin d'obtenir des solutions diluées à 10^{-5} et 10^{-7} . Une gélose de Drigalski était ensuite ensemencée avec 0,1 mL de la solution diluée à 10^{-5} et une autre avec 0,1 mL de la solution diluée à 10^{-7} . Ces géloses étaient alors incubées pendant 18 à 24 heures dans une étuve à 37°C puis on effectuait le décompte du nombre de colonies présentes sur chaque gélose de Drigalski afin d'en déduire la teneur initiale en bactéries de l'échantillon de selle. Ainsi, si on dénombrait 6 colonies sur la seconde gélose de Drigalski, c'est-à-dire celle où la dilution est de 10^{-8} , on pouvait en déduire qu'initialement dans le prélèvement de selle il y avait $6 \cdot 10^8$ bactéries par gramme de selle.

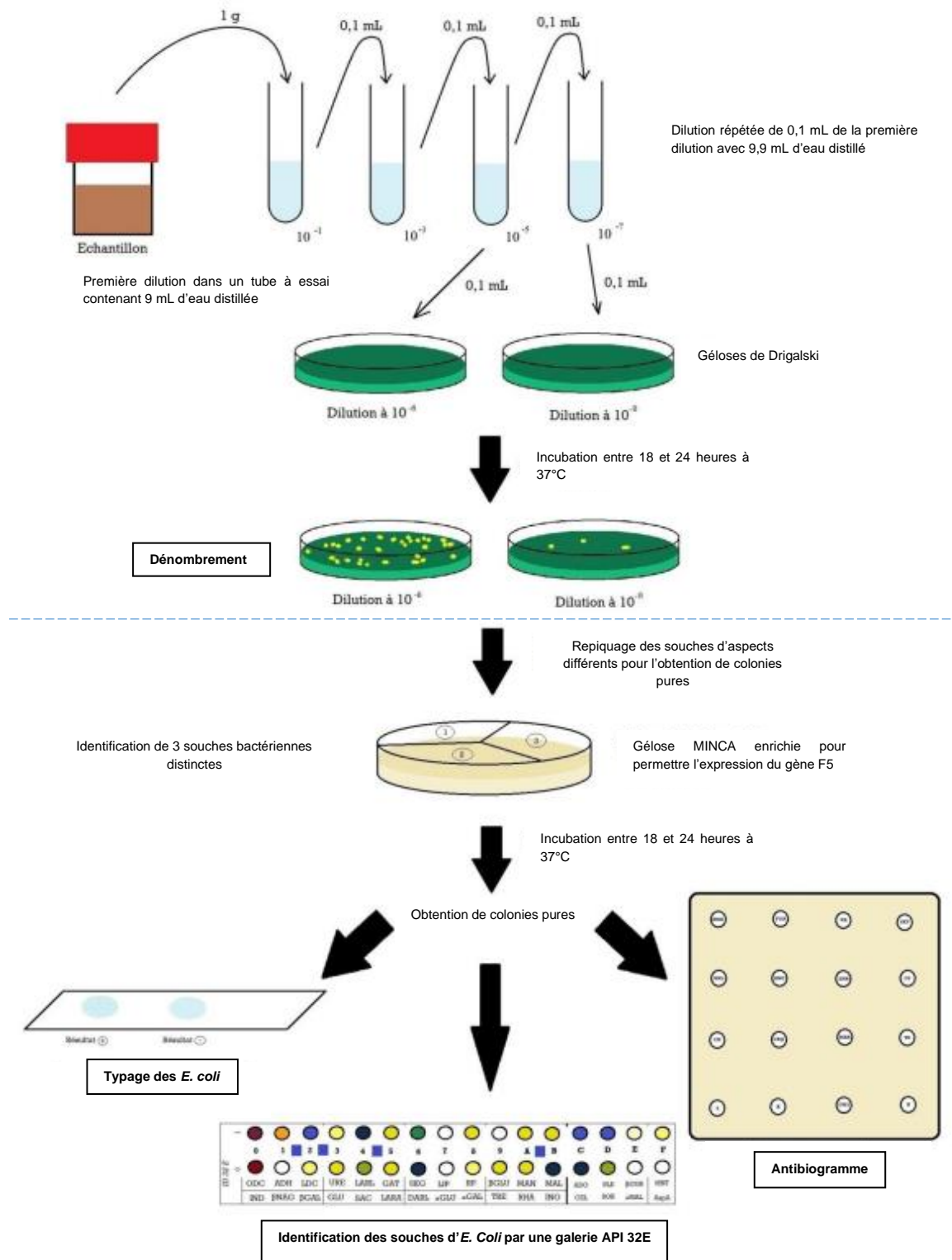


Figure 22 : Représentation schématique de l'ensemble des manipulations réalisées lors de l'examen bactériologique des selles de veaux (Lacroute, 2014)

2.5.2 Identification des souches bactériennes

Une fois dénombrées, les colonies d'aspects différents sur la gélose de Drigalski étaient repiquées sur une gélose MINCA et mises à incuber de nouveau pendant 18 à 24 heures afin de former des colonies pures (**figure 22**). Pour des raisons de coût, lorsqu'un prélèvement présentait plusieurs souches de bactérie différentes, le laboratoire identifiait jusqu'à trois colonies maximum. La gélose MINCA était utilisée comme milieu de culture, car elle favorise l'expression du gène F5 lorsque celui-ci est présent.

Les colonies pures étaient ensuite identifiées via des galeries API 20E produites par les laboratoires BioMérieux. Ces galeries permettent de déceler l'espèce de la bactérie étudiée en analysant les réactions chimiques que celle-ci est capable d'effectuer en présence de différents réactifs. Un appareil de lecture MiniAPI (BioMérieux) permet ensuite de lire les galeries de manière automatisée par spectrophotométrie et renvoie les principales espèces bactériennes pouvant correspondre au résultat obtenu et leur pourcentage de fiabilité.

Pour notre étude, seules les souches identifiées comme étant des *E. coli* avec un fort pourcentage de fiabilité (>99 %) étaient retenues.

2.5.3 Typage des souches d'*E. coli*

Une fois la souche bactérienne identifiée comme appartenant à l'espèce *E. coli*, un test de séroagglutination sur lame était réalisé à partir des souches pures afin de rechercher la présence de gène de virulence. Une goutte d'antisérum dirigé contre les antigènes CS31A, F5, F17 et F41 était déposée sur une lame puis une colonie pure était mélangée à chaque antisérum. Ainsi, lorsqu'on observait une agglutination dans l'un des antisérums, il était facile de conclure quant à la présence de tel ou tel gène de virulence.

2.5.4 Réalisation d'antibiogrammes

Une fois les souches identifiées et typées, la dernière analyse consistait en la réalisation d'un antibiogramme afin d'identifier les résistances que pourrait présenter la bactérie et déterminer les antibiotiques les plus efficaces contre elle. Ainsi, selon les recommandations faites par le CA-SFM, la sensibilité des souches d'*E. coli* isolées a été testée pour 14 antibiotiques sur la saison 2020-2021 et 15 antibiotiques sur la saison 2021-2022. La méthode de réalisation des antibiogrammes du laboratoire Eurofins – Cœur de France est la méthode COFRAC pour laquelle il est accrédité. Ainsi, une solution diluée de 0,5 MacFarland (soit 10^6 UFC/mL) de bactérie est réalisée en diluant les souches bactériennes pures isolées sur la gélose MINCA. Cette solution diluée est ensuite déposée de manière homogène sur une gélose carrée de Mueller-Hinton. Un séchage de quinze minutes est alors réalisé à 37°C avant de venir déposer les différents disques d'antibiotiques sur la gélose à l'aide d'un distributeur de disque. Chaque disque d'antibiotique porte une concentration bien précise afin que la lecture des diamètres d'inhibition soit représentative. De plus comme nous pouvons le voir sur la **figure 23** issue de la thèse de Lacroute (2014) et réactualisée, le placement des disques antibiotiques n'est pas aléatoire afin de mettre en évidence certains profils de résistance particuliers.

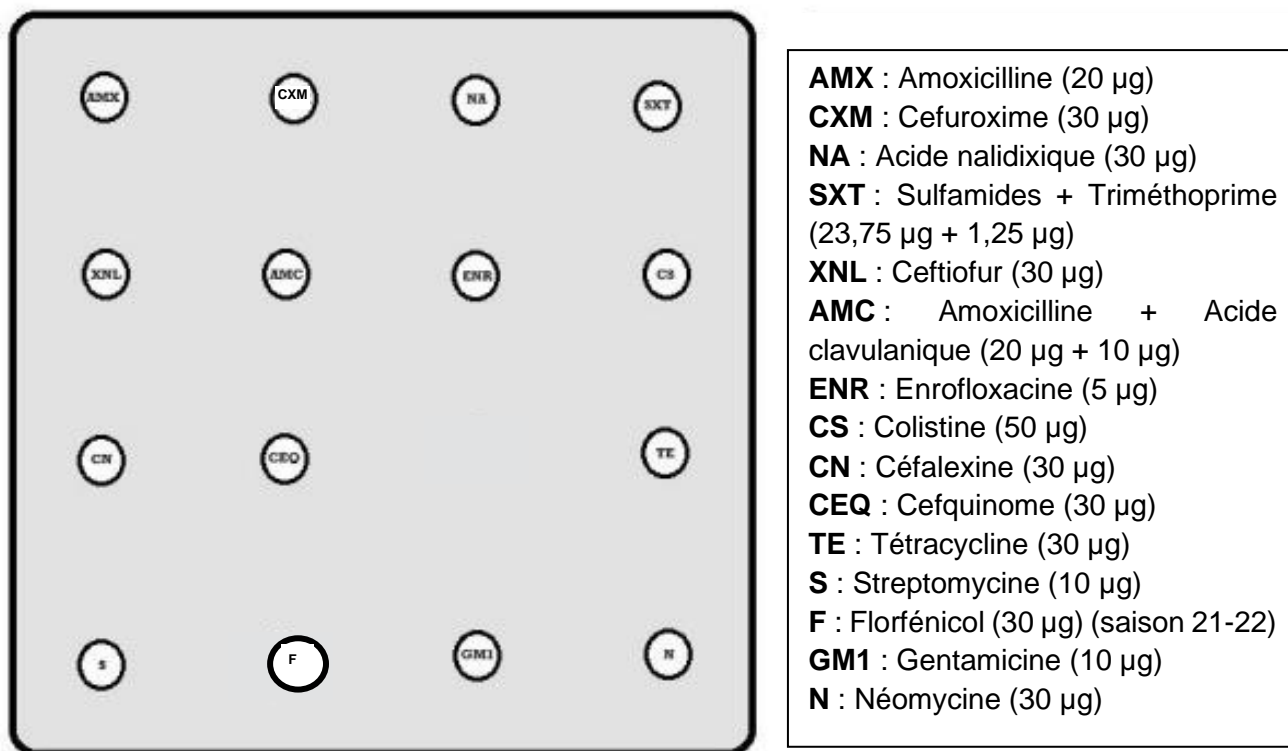


Figure 23 : Schéma d'un antibiogramme type pour rechercher les résistances d'une entérobactérie, d'après Lacroute (2014)

On peut noter le placement spécifique des pénicillines et des céphalosporines qui sont regroupées dans le quartier en haut à gauche afin de permettre de détecter les BLSE. De plus, alors que cette molécule n'est plus utilisée en médecine vétérinaire, on teste tout de même la résistance à l'acide nalidixique. En effet, une baisse de sensibilité pour cette molécule est interprétée comme une baisse de sensibilité à l'ensemble des quinolones et fluoroquinolones.

Une fois les disques positionnés sur la gélose, celle-ci était mise à incuber dans une étuve à 37 °C pendant 24 heures. Passé ce délai, l'ensemble de la gélose devait être recouvert de colonies homogènes, excepté à proximité des disques d'antibiotiques, ce qui permettait de faire l'interprétation. La mesure des diamètres d'inhibition autour de chaque disque était alors réalisée par une machine spécifique permettant une meilleure reproductibilité des mesures.

Les résultats étaient ensuite donnés sous forme d'un tableau précisant pour chaque antibiotique testé le statut « sensible », « intermédiaire » ou « résistant » de la bactérie ainsi que le diamètre d'inhibition mesuré et les diamètres critiques calculés par le CA-SFM. Enfin, des commentaires quant à la présence de profils de résistance particuliers pouvaient être ajoutés en conclusion de l'antibiogramme.

2.6 Questionnaires

Afin d'élargir l'étude et évaluer l'impact de l'expérimentation menée entre 2011 et 2013, deux questionnaires ainsi qu'une fiche commémorative ont été réalisés. Un premier questionnaire (**Annexe 2**) s'adressait aux éleveurs et visait à évaluer la conduite d'élevage afin d'identifier de potentiels facteurs de risques de diarrhée, mais aussi d'évaluer si l'étude menée en 2011-2013 avait engendré une prise de conscience, des modifications dans leurs conduites d'élevage, dans l'utilisation des antibiotiques et si ces modifications leur avaient apporté des bénéfices. En parallèle, un second questionnaire (**Annexe 3**) était adressé aux vétérinaires afin d'évaluer si, à la suite de l'étude de Mlle Lacroute, les cabinets participants avaient adapté leur discours auprès des éleveurs au sujet de la gestion des diarrhées néonatales et s'ils avaient modifié leur façon de traiter ces diarrhées notamment au niveau des antibiotiques utilisés et des voies d'administration. Enfin, pour chaque veau prélevé, le vétérinaire devait remplir une fiche commémorative (**Annexe 1**) afin d'avoir de plus amples informations quant à la préparation des mères au vêlage, aux conditions du vêlage et sur la prise colostrale du veau.

2.6.1 Le questionnaire éleveur

Lorsque le vétérinaire se rendait dans un élevage pour prélever un veau, il devait faire remplir un questionnaire à l'éleveur (**Annexe 2**) afin d'apporter des informations supplémentaires à l'étude. Ce questionnaire était divisé en cinq parties :

- Une première partie sur le descriptif de l'élevage : des informations administratives (nom de la ferme, numéro de cheptel...), des informations générales sur l'élevage (taille du troupeau, pourcentage de troubles néonataux, pourcentage de diarrhées néonatales, ...) et les vétérinaires traitants.
- Une deuxième pour recenser les éleveurs ayant le souvenir d'avoir participé à l'étude en 2011-2013 et à la visite sanitaire de 2016 portant sur l'utilisation raisonnée des antibiotiques.
- Une troisième centrée sur la préparation au vêlage afin d'analyser leurs pratiques (vaccination, complémentation en oligo-éléments avant vêlage, gestions des lots...), recenser d'éventuelles modifications dans leur gestion d'élevage à la suite de l'expérimentation menée en 2011-2013 et avoir un retour quant à un effet bénéfique ou non de ces modifications.
- Une quatrième sur leur utilisation d'antibiotiques et plus précisément sur les modifications de leurs pratiques à la suite de l'étude de Mlle Lacroute et les restrictions autour des antibiotiques critiques.
- Et enfin une cinquième et dernière partie sur leurs pratiques au niveau de la prise colostrale et si l'étude menée en 2011-2013 leur avait fait changer leur manière de procéder.

2.6.2 Les questionnaires vétérinaires

Les vétérinaires avaient eux aussi deux documents à remplir pour notre étude. Le premier était une fiche commémorative (**Annexe 1**) qu'ils devaient compléter à chaque fois qu'ils allaient prélever un veau. Celle-ci reprenait quelques informations du questionnaire éleveur afin de pouvoir confronter les réponses des deux parties, notamment sur la préparation au vêlage et la prise colostrale. Elle rapportait :

- L'identification de l'élevage et du vétérinaire préleveur
- Les données relatives au veau prélevé (numéro, âge, date de prélèvement...)
- Les conditions du vêlage
- Les pratiques d'élevages (vaccination, déparasitage, complémentation en oligo-éléments avant vêlage...).
- La gestion de la prise colostrale.

Le second questionnaire (**Annexe 3**) était à remplir par la structure vétérinaire. Il portait sur des questions d'ordre général en premier lieu, puis sur les habitudes des vétérinaires du cabinet en termes de traitement des diarrhées néonatales, notamment au niveau des antibiotiques, ainsi que sur leur manière d'aborder la prévention des diarrhées néonatales. Le questionnaire se divisait en quatre parties :

- Une première partie sur la gestion médicale des diarrhées, notamment au niveau des antibiotiques utilisés et sur un potentiel changement de protocole thérapeutique à la suite de l'étude menée en 2011-2013.
- Une deuxième, portant sur l'évolution des profils d'antibiogrammes observés et les potentiels changement de manière de traiter les diarrhées néonatales.
- Une troisième évoquant la prévention des diarrhées néonatales et notamment si les différents vétérinaires de la structure avaient eu au sein du cabinet un changement de discours quant aux bonnes pratiques d'élevages à avoir afin de limiter leur apparition et s'ils avaient observé de bons résultats dans les élevages où ils avaient mis en place de nouvelles pratiques.
- Enfin, une dernière partie sur quelques pourcentages clefs, comme le pourcentage de veaux atteints d'affections néonatales dans la clientèle, le pourcentage de veaux atteints de diarrhées néonatales ayant nécessité l'intervention du vétérinaire...

2.7 Analyses statistique

Tous les résultats d'analyse du laboratoire étaient envoyés sur une boîte mail créée pour l'étude afin que l'ensemble des instigateurs puissent les consulter. Les vétérinaires préleveurs recevaient eux aussi par mail les résultats des prélèvements qu'ils avaient effectués. De plus, lorsqu'un prélèvement était accompagné d'une fiche commémorative, le laboratoire la scannait et nous la faisait parvenir par mail. Certaines de ces fiches nous sont aussi parvenues par mail directement de la part des vétérinaires préleveurs. Pour ce qui est des questionnaires éleveurs et vétérinaires, chaque cabinet les faisait parvenir par mail soit au fur et à mesure soit à la fin de chaque saison de prélèvement.

À des fins d'analyse, l'ensemble des résultats envoyés par le laboratoire d'une part et les réponses des fiches commémoratives d'autre part ont été reportés sous deux tableaux Excel 365. Plusieurs bases de données interprétables ont été créées à partir des résultats d'analyse et ont permis de créer des tableaux croisés dynamiques ainsi que divers calculs en utilisant les fonctionnalités d'Excel 365. L'**Annexe 4** présente une partie d'une des bases de données. Les résultats sont présentés par veau et subdivisés ensuite en fonction des souches identifiées chez chacun d'eux. Les différents tests statistiques (Student, Fischer, Chi²) nécessaires à l'interprétation de ces résultats ont été réalisés à l'aide des fonctionnalités Excel et du site de statistique BiostaTGV.

Par ailleurs, deux Google Forms ont été créés et complétés avec les réponses aux questionnaires retournés. Une fois l'ensemble des réponses reçues enregistrées, le Google Form renvoyait des graphiques analysant les réponses pour l'ensemble des questions à cocher. Pour les quelques questions ouvertes présentes dans le questionnaire, un regroupement manuel des réponses similaires a permis leur interprétation.

3 Résultats

Les résultats obtenus lors de cette étude ont fait l'objet d'une présentation durant les JNGTV 2023. Celle-ci a été réalisée par le docteur vétérinaire Jérôme Chantreau du cabinet de St-Désiré dans l'Allier.

3.1 Quelques données sur les prélèvements effectués

Comme expliqué dans la partie deux matériels et méthode, l'ensemble des prélèvements réalisés pour l'étude ont été effectués sur des veaux de moins de dix jours, élevés dans l'Allier sur les saisons de vêlage 2020-2021 et 2021-2022. La grande majorité de ces veaux ont été prélevés dans des élevages qui avaient déjà été prélevés entre 2011 et 2013 afin d'obtenir des résultats comparables à ceux de l'étude de Mlle Lacroute.

3.1.1 Évolution du nombre d'éleveurs encore en activité depuis 2013

Afin d'obtenir des données interprétables et pouvoir effectuer des comparaisons avec les résultats obtenus par Mlle Lacroute, nous avons recontacté l'ensemble des cabinets impliqués dans l'étude à l'époque afin de savoir s'ils acceptaient ou non d'effectuer une seconde campagne de prélèvement dans leur clientèle. Seulement 10 des 17 cabinets mobilisés lors de la première étude ont répondu favorablement. La liste des élevages prélevés entre 2011 et 2013 a été ressortie afin que les cliniques récupèrent des échantillons dans les mêmes élevages. Un phénomène que nous n'avions pas prévu et suffisamment important pour que nous l'évoquions ici est alors apparu. En effet, un nombre non négligeable d'éleveurs ont arrêté leur activité entre 2013 et 2020. La **figure 24** ci-dessous présente pour chaque cabinet ayant participé aux deux études une comparaison du nombre d'éleveurs encore actifs par rapport à ceux ayant stoppé leur activité depuis 2013. Pour chaque clientèle le nombre d'éleveurs ayant arrêté l'élevage varie de 0 à 6 avec une moyenne de 2,3 élevages ayant cessé leur activité par cabinet vétérinaire.

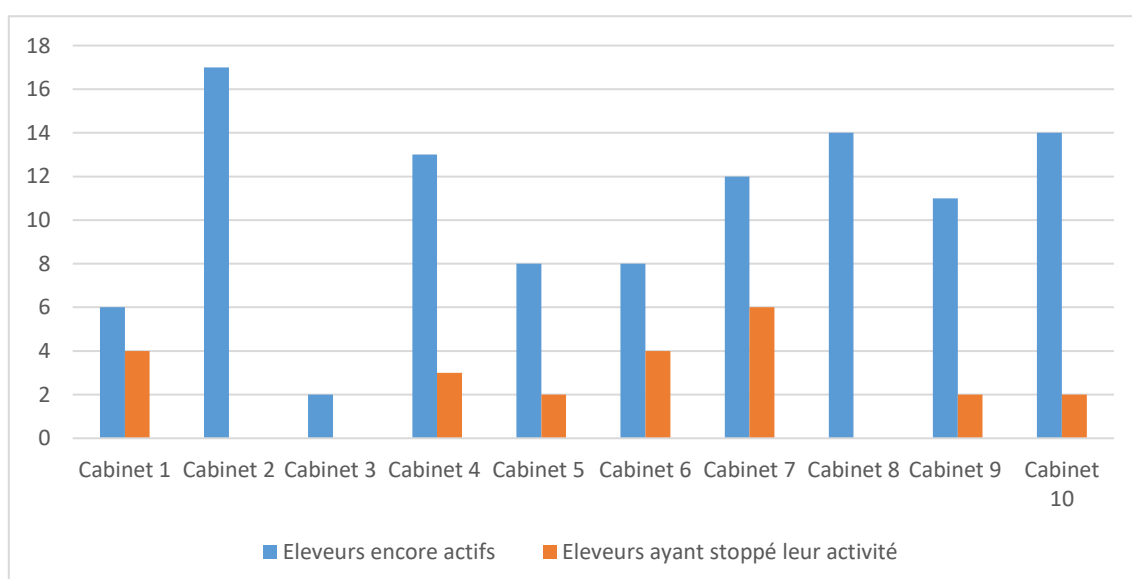


Figure 24 : Pour chaque cabinet ayant participé à l'étude, comparaison du nombre d'éleveurs encore actifs et ceux ayant arrêté leur activité depuis 2013

Comme nous pouvons le voir sur la **figure 25**, le nombre d'éleveurs ayant arrêté l'élevage est significatif puisqu'il représente 18 % des élevages prélevés sur la période 2011-2013. Ainsi, devant cette importante baisse d'élevages prélevables, il a été décidé d'inclure quelques prélèvements provenant de deux veaux d'un même élevage ou encore quelques prélèvements provenant d'élevages non prélevés lors de la première étude.

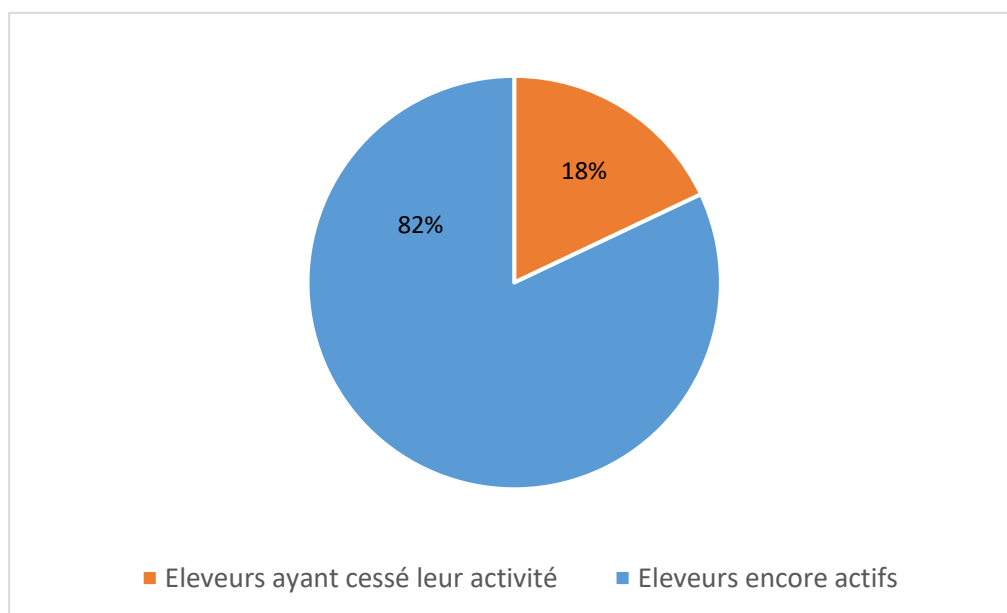


Figure 25 : Aperçu du nombre d'éleveurs ayant cessé leur activité entre la première (2011-2013) et la seconde période de prélèvements (2020-2022) dans les clientèles des cabinets vétérinaires ayant participé aux deux études

3.1.2 Prélèvements réalisés par cabinet

Lors de la première étude réalisée entre 2011 et 2013, 17 cabinets vétérinaires s'étaient mobilisés pour effectuer des prélèvements. En tout, 197 veaux ont été prélevés dans 178 élevages différents. Pour notre étude, les 10 cabinets qui se sont mobilisés de nouveau ont récolté 88 échantillons dans 74 élevages différents, dont 69 déjà prélevés au cours de l'étude de 2013. Le nombre de prélèvements réalisés par cabinet est compilé dans le **tableau 7** ci-dessous. Il était convenu que chaque cabinet prélèverait le même nombre de veaux que lors de la première étude et dans les mêmes élevages. Mais, face au faible nombre de prélèvements réalisés lors de la première saison de vêlage, lié notamment à une moindre mobilisation de certains cabinets, à un nombre assez important d'élevages ayant cessé leur activité et à une diminution du nombre de cas de diarrhées néonatales, il a été décidé – à des fins statistiques et sans toutefois perdre en interprétabilité - que les cabinets participant à l'étude pouvaient prélever jusqu'à deux veaux par élevage et qu'une petite quantité d'échantillons pouvait être réalisée sur des veaux provenant d'élevages non inclus dans l'étude de 2011-2013.

| Cabinet préleveur | Nombre de veaux témoins prélevés | | | Nombre de veaux malades prélevés | | | Total |
|-------------------|----------------------------------|-----------|-------|----------------------------------|-----------|-------|-------|
| | 2020-2021 | 2021-2022 | Total | 2020-2021 | 2021-2022 | Total | |
| Cabinet n°1 | 2 | 2 | 4 | 1 | 1 | 2 | 6 |
| Cabinet n°2 | 10 | 11 | 21 | 2 | 3 | 5 | 26 |
| Cabinet n°3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| Cabinet n°4 | 0 | 3 | 3 | 2 | 2 | 4 | 7 |
| Cabinet n°5 | 4 | 0 | 4 | 4 | 0 | 4 | 8 |
| Cabinet n°6 | 1 | 2 | 3 | 3 | 2 | 5 | 8 |
| Cabinet n°7 | 4 | 2 | 6 | 1 | 3 | 4 | 10 |
| Cabinet n°8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 8 | 8 |
| Cabinet n°9 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Cabinet n°10 | 4 | 0 | 4 | 7 | 0 | 7 | 11 |
| Total | 26 | 20 | 46 | 22 | 20 | 42 | 88 |

Tableau 7 : Nombre de prélèvements réalisés par cabinet et par saison de vêlage

Ainsi sur l'ensemble des cabinets engagés dans l'étude, on remarque que le nombre de prélèvements par clinique varie de 2 à 26 avec des valeurs allant de 0 à 21 veaux prélevés par cabinet dans le lot témoins et entre 1 et 8 veaux prélevés par cabinet dans le lot des malades.

3.1.3 Inclusion des prélèvements dans l'étude

Sur l'ensemble des 88 prélèvements effectués, 85 échantillons de selles ont été récoltés. Parmi ceux-ci, au total, 7 échantillons ont été exclus de l'étude pour trois raisons distinctes. Premièrement, la culture bactériologique est revenue négative pour deux échantillons. Ils ont donc été exclus de l'étude, n'apportant rien. Deuxièmement, quatre autres échantillons ont été rejetés, car les veaux prélevés ne répondaient pas au critère d'âge (>10 jours). Enfin, un dernier échantillon n'a pas été retenu, car il n'a pas été possible de réaliser d'antibiogramme sur les souches d'*E. coli* isolées de ce prélèvement. Ainsi, 78 prélèvements ont été inclus dans l'étude pour l'analyse des selles.

Par ailleurs, au niveau des prélèvements sanguins, 66 échantillons ont été récoltés. Parmi ceux-ci, cinq n'ont pas pu être inclus dans l'étude, car les veaux prélevés ne répondaient pas au critère d'âge (<2 jours ou >10 jours). Ainsi, seulement 61 échantillons ont été retenus pour l'analyse des prélèvements sanguins.

3.2 Analyse des réponses aux différents questionnaires

Comme expliqué dans la partie deux matériels et méthodes, différents questionnaires ont été adressés aux éleveurs d'une part et aux vétérinaires d'autre part afin d'analyser les pratiques d'élevage et les méthodes de traitement utilisées par les deux parties. Le principal but de ces questionnaires était de voir si une prise de conscience et une évolution des pratiques avaient eu lieu à la suite de l'étude menée entre 2011 et 2013, que ce soit en termes de bonnes pratiques d'élevage (prise colostrale, vaccination, complémentation en oligo-éléments...) ou d'utilisation raisonnée des antibiotiques.

3.2.1 Questionnaires éleveurs

3.2.1.1 Quantification du taux de réponse au questionnaire

Sur l'ensemble des 74 élevages prélevés, 37 réponses au questionnaire éleveur ont été enregistrées, soit 50 % des élevages intégrés à l'étude. Parmi ces réponses, 15 proviennent d'élevages dans lesquels ont été prélevés des veaux malades (40,5 %) et 22 d'élevages dans lesquels ont été prélevés des veaux témoins (59,5 %). La répartition du nombre de réponses au questionnaire en fonction du statut du veau est présentée dans le **tableau 8** ci-dessous.

| Réponse questionnaires | Veaux malades | Veaux témoins | Total |
|------------------------|---------------|---------------|------------|
| Reçue | 15 (20,3 %) | 22 (29,7 %) | 37 (50 %) |
| Non reçue | 23 (31,1 %) | 14 (18,9 %) | 37 (50 %) |
| Total | 38 (51,4 %) | 36 (48,6 %) | 74 (100 %) |

Tableau 8 : Taux de réponse au questionnaire éleveurs en fonction du statut du veau

3.2.1.2 Analyse des réponses apportées par les éleveurs

Les élevages ayant répondu au questionnaire présentent une forte diversité dans leur nombre de vêlages à l'année puisque ceux-ci s'échelonnent de 45 à 300 avec une moyenne de 114 vêlages par an et par élevage. La répartition malade/témoin des élevages par rapport au nombre de vêlages par an est assez homogène avec une moyenne de 112 vêlages pour les élevages dans lesquels ont été prélevés des veaux malades et de 116 vêlages pour les élevages dans lesquels ont été prélevés des veaux témoins. De plus, concernant l'incidence des diarrhées et du taux de mortalité dans les élevages, bien qu'aucune significativité n'ait pu être établie, on remarque que ces deux taux sont plus élevés dans les élevages où ont été prélevés des veaux malades (respectivement 8,66 % et 5,11 %) que dans les élevages où ont été prélevés les veaux témoins (respectivement 3,58 % et 3,63 %).

Pour ce qui est de la rubrique « administrative », parmi les 37 éleveurs ayant répondu au questionnaire :

- 70,3 % se souvenaient avoir participé à l'étude de Mme Lacroute entre 2011-2013
- 66,7 % se souvenaient avoir évoqué le sujet de l'antibiorésistance lors de la visite sanitaire bovine 2016.

Quant à l'évaluation de l'impact de l'étude de Mlle Lacroute sur d'éventuelles modifications des conduites d'élevage des éleveurs ayant participé, on remarque que 45,9 % des éleveurs (respectivement 46,7% des élevages classés malades et 45,5% des élevages classés témoins) ont réalisé des modifications dans leur gestion d'élevage. Dans la **figure 26** ci-après sont récapitulées l'ensemble des modifications rapportées par type d'élevage classés témoins et malade.

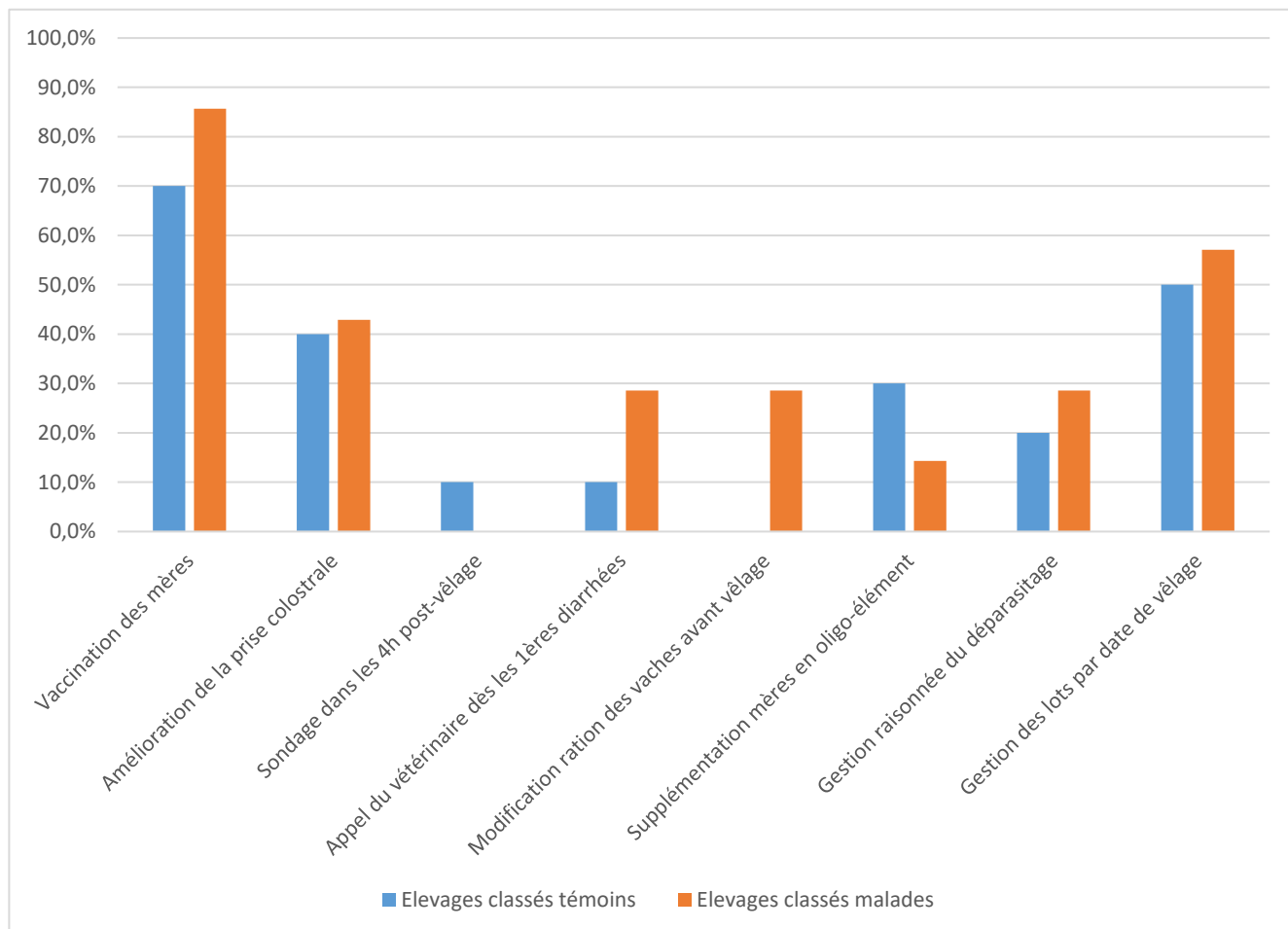


Figure 26 : Pourcentage d'éleveurs ayant effectué les modifications légendées dans leur élevage à la suite de l'étude de Mlle Lacroute entre 2011 et 2013, avec distinction entre élevages classés témoins/malades

On remarque que les trois principales modifications réalisées aussi bien dans les élevages classés témoins que dans les élevages classés malades sont :

- La vaccination des mères contre les pathogènes à l'origine de diarrhées néonatales
- Une amélioration de la prise colostrale
- La gestion des lots de vaches par date de vêlage.

Sur l'ensemble des éleveurs ayant apporté des modifications dans leur gestion d'élevage, 88,2 % (respectivement 71,4 % chez les classés malades et 100 % chez les classés témoins) rapportent des effets bénéfiques, tels que :

- Une diminution de la morbidité des diarrhées néonatales dans 100 % des cas,
- Une diminution de la mortalité des veaux dans 73,3 % des cas
- Une amélioration de la croissance des veaux dans 46,7 % des cas

À l'inverse, 45,9 % des éleveurs n'ont pas jugé nécessaire de modifier leurs pratiques à la suite de l'étude. Les deux principales raisons évoquées pour ce non-changement étaient :

- Qu'ils pensaient déjà avoir des pratiques correctes avant l'étude dans 52,9 % des cas
- Qu'ils n'étaient pas persuadés de l'intérêt de telles modifications dans 23,5 % des cas.

Le questionnaire évoquait aussi les méthodes de traitement utilisées et notamment les évolutions qui avaient pu être réalisées au niveau des traitements antibiotiques. 67,6 % des éleveurs interrogés (respectivement 60 % dans les élevages classés malades et 72,7 % dans les élevages classés sains) rapportent n'avoir effectué aucune modification à leur protocole habituel. À l'inverse, 21,6 % rapportent avoir diminué l'utilisation des antibiotiques et notamment les « critiques ». Le petit pourcentage restant correspond aux éleveurs n'ayant pas souhaité se prononcer sur le sujet. Les éleveurs ayant réduit leur consommation d'antibiotiques rapportent dans 62,5 % des cas que cette baisse a été liée à la mise en place de la vaccination des mères contre les agents pathogènes à l'origine de diarrhées néonatales.

Pour ce qui est de la législation concernant l'arrêt de l'utilisation des antibiotiques critiques, les réponses apportées par les éleveurs ont été compilées dans la **figure 27** ci-dessous.

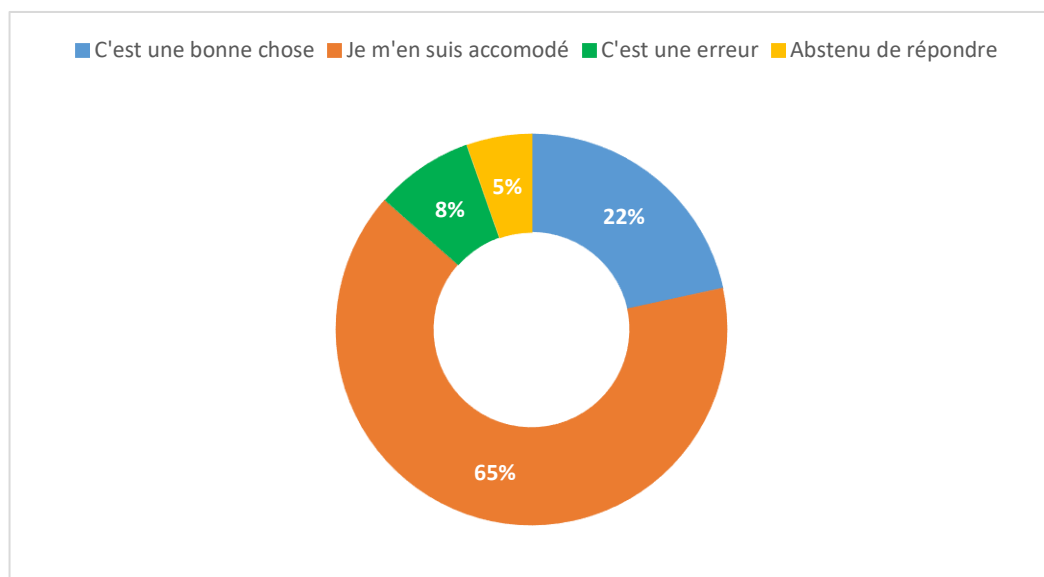


Figure 27 : Répartition en pourcentage des réponses apportées par les éleveurs concernant l'arrêt d'utilisation des antibiotiques critiques

On remarque que seule une petite proportion des éleveurs trouve que cette restriction est une bonne chose (22 %) tandis que la majorité (65 %) rapporte s'en accommoder.

L'utilisation d'antibiotiques en antibioprévention à la naissance n'est réalisée que par 8,1 % des éleveurs. Ceux-ci déclarent être obligés d'y avoir recours, car c'est à leurs yeux la seule manière, d'endiguer les diarrhées néonatales dans leur élevage, pour l'instant. L'utilisation d'antibiotiques en

métaphylaxie, n'est réalisé que dans 10,8 % des élevages et surtout pour traiter des épizooties de maladies respiratoires.

Enfin, pour ce qui est de la prise colostrale, 35,1 % des éleveurs (respectivement 33,3 % chez les élevages classés malades et 36,4 % dans les élevages classés sains) rapportent avoir effectué des modifications sur leur protocole à la suite de l'étude de Mme Lacroute et y accordent plus d'importance. Parmi eux, 53,8 % expliquent avoir observé un effet bénéfique à la suite des modifications qu'ils ont effectuées, notamment une baisse de la morbidité des diarrhées néonatales et de la mortalité associée.

3.2.2 Questionnaires vétérinaires

3.2.2.1 Fiche commémorative des veaux prélevés

Sur l'ensemble des deux saisons de prélèvements, un total de 36 fiches commémoratives nous a été retourné. Cela correspond à un taux de réponse de 43,9 % sur l'ensemble des veaux prélevés inclus dans l'étude, avec des taux respectifs de 28,2 % pour les veaux malades et de 58,1 % pour les veaux témoins. Ces pourcentages s'expliquent par la réalisation de fiches commémoratives par seulement 4 cabinets sur les 10 ayant réalisé des prélèvements. La répartition est présentée dans le **tableau 9** ci-dessous :

| | Nombre de fiches commémoratives retournées | Nombre de veaux prélevés inclus dans l'étude | Pourcentage de veaux prélevés ayant une fiche commémorative |
|--------------------|--|--|---|
| Cabinet n°1 | 5 | 6 | 83,3 % |
| Cabinet n°2 | 20 | 23 | 87 % |
| Cabinet n°6 | 4 | 8 | 50 % |
| Cabinet n°7 | 7 | 10 | 70 % |

Tableau 9 : Répartition du nombre de fiches commémoratives reçues par rapport au nombre de veaux prélevés pour chaque cabinet ayant envoyé des fiches commémoratives

3.2.2.2 Questionnaire sur les pratiques vétérinaires

Sur les 10 cabinets ayant participé à notre étude, 4 ont répondu au questionnaire portant sur les pratiques réalisées dans leur clinique. Il apparaît que 3 des 4 structures vétérinaires ont modifié leurs méthodes de traitement des diarrhées néonatales, notamment au niveau de l'utilisation des antibiotiques. Deux cliniques expliquent avoir diminué leur utilisation et stoppé leur administration par voie orale tandis que la 3^{ème} rapporte une utilisation plus raisonnée de ces molécules. Les principaux antibiotiques utilisés pour le traitement des diarrhées sont la gentamicine, la colistine et dans une moindre mesure la marbofloxacin, sur les cas les plus sévères. À la suite de ces modifications de pratiques, seule une clinique a observé une modification des profils

d'antibiogrammes qu'ils font réaliser au laboratoire et l'évolution n'est pas celle espérée, car ils ont observé une augmentation des taux de résistance aux anciens antibiotiques utilisés.

De plus, l'étude de Mlle Lacroute a aussi engendré chez 75 % des vétérinaires ayant répondu au sondage un changement de discours auprès des éleveurs notamment dans les conseils qu'ils apportent quant à leur conduite d'élevage vis-à-vis des diarrhées néonatales. En effet, ils insistent tous davantage sur la nécessité d'une vaccination des mères avant vêlage ainsi que sur l'administration d'un colostrum de qualité en quantité suffisante aux veaux lors de leurs 4 premières heures de vie.

Enfin, 2 des 4 cabinets vétérinaires ayant répondu au questionnaire rapportent un effet bénéfique par suite des nouvelles stratégies de traitements mises en place et de leur changement de discours. Les autres cliniques, quant à elles, ne rapportent pas de véritable changement. Lorsqu'ils sont observés, les effets bénéfiques sont une baisse de la morbidité et de la mortalité des veaux liée aux diarrhées néonatales ainsi qu'une meilleure croissance de ceux-ci.

3.3 Prélèvements sanguins et dosage des IgG1

Sur l'ensemble des 82 veaux inclus dans l'étude, 75,6 % ont été l'objet d'un prélèvement sanguin. Ainsi, un panel de 61 échantillons de sang a été récolté et se répartit en 36 échantillons (59 %) provenant de veaux sains et 25 échantillons (41 %) de veaux malades.

3.3.1 Valeurs obtenues et analyse

Les valeurs individuelles de concentration sanguine en IgG obtenues sur l'ensemble de la période d'étude varient de <5 g/L à >40 g/L avec une moyenne globale de 17,26 g/L (et un écart-type $\sigma = 9,93$ g/L). La **figure 28** ci-après rapporte la répartition du nombre de veaux témoins et malades en fonction de leur taux d'IgG sanguin mesuré au laboratoire par fourchette de 5 g/L.

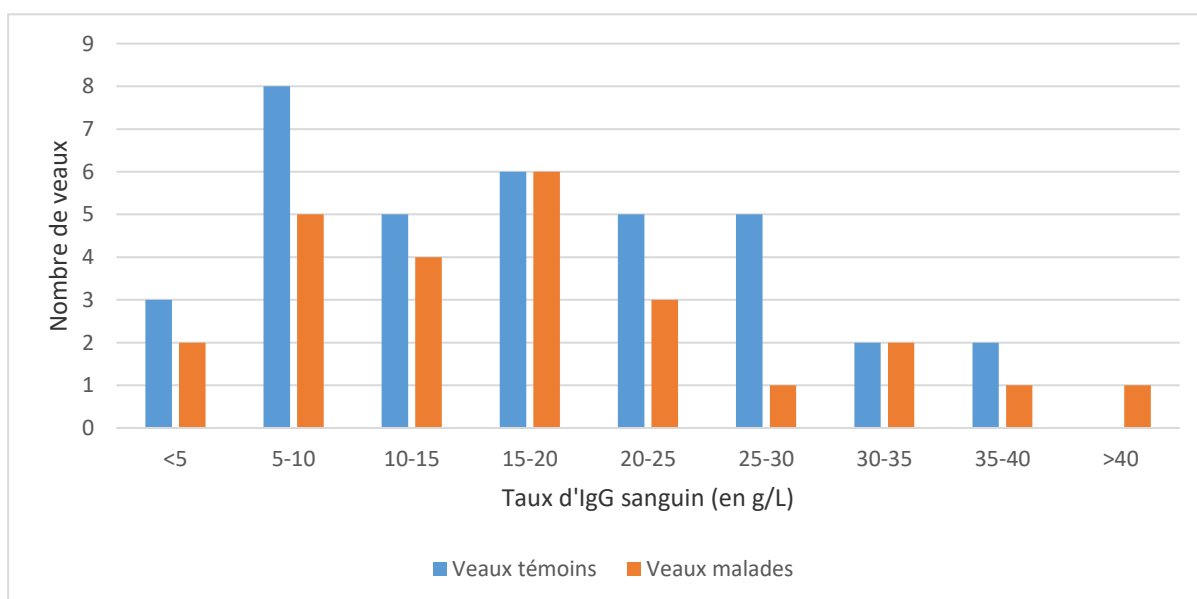


Figure 28 : Comparaison des taux d'IgG sanguin par fourchette de 5 g/L entre veaux témoins et veaux malades

Les veaux sains prélevés présentent des valeurs individuelles s'échelonnant de <5 g/L à 38,14 g/L avec une moyenne de 17,13 g/L d'IgG sanguin ($\sigma = 9,81$ g/L). Les veaux malades, quant à eux, présentent des valeurs individuelles variant de <5 g/l à >40 g/L avec une moyenne 17,44 g/L d'IgG sanguin ($\sigma = 10,31$ g/L). Les valeurs moyennes des concentrations sanguines en IgG chez les veaux malades et témoins sont relativement proches et ne sont pas statistiquement différentes d'après le test de Student ($p=0,45$). Nous ne pouvons donc pas conclure qu'un des deux groupes d'études présente un meilleur taux d'IgG sanguin.

Si nous nous intéressons uniquement aux résultats obtenus lors de la première année de prélèvement, le taux d'IgG moyen calculé est de 16,9 g/L ($\sigma = 9,74$ g/L). Bien que le test de Student ne nous permette pas de conclure que la différence des moyennes calculées entre veaux témoins et malades est significative sur cette période ($p=0,11$), les moyennes d'IgG sont quand même assez distinctes avec une valeur de 14,61 g/L ($\sigma = 8,26$ g/L) chez les veaux témoins contre une valeur plus élevée de 20,08 g/L ($\sigma = 11,03$ g/L) chez les veaux malades. Cette absence de significativité pourrait être imputée à un manque de données lié à un trop faible nombre de prélèvements.

Pour ce qui est des résultats de la seconde année de prélèvement, le taux d'IgG moyen calculé est de 17,51 g/L ($\sigma = 10,35$ g/L). De même, bien que le test de Student ne nous permette pas de conclure sur une différence significative entre les moyennes obtenues chez les veaux malades et témoins sur cette période ($p=0,21$), les moyennes d'IgG sont assez distinctes avec une tendance inverse à celle de l'année précédente. En effet, sur cette période ce sont les veaux malades qui présentent une valeur moyenne d'IgG sanguines plus basse 14,58 g/L ($\sigma = 9,06$ g/L) que celle des veaux témoins 19,46 g/L ($\sigma = 10,93$ g/L). De même, cette absence de significativité pourrait être imputée à un manque de données lié à un trop faible nombre de prélèvements.

Enfin, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les résultats obtenus pour chaque période de vêlage (respectivement $p=0,18$ pour les veaux malades et $p=0,14$ pour les veaux témoins).

3.3.2 Comparaison des valeurs obtenues aux seuils de référence afin d'évaluer la qualité du transfert colostral

D'après la littérature, le transfert colostral est jugé correct pour un veau si celui-ci présente un taux d'IgG sanguin >10 g/L et bon lorsque ce taux dépasse 15 g/L. Ainsi, comme l'avait fait Mlle Lacroute en 2013, nous nous sommes intéressés à la répartition des taux d'IgG sanguins des veaux témoins et malades en fonction des seuils de 10 g/L (**tableau 10**) et 15 g/L (**tableau 11**).

| Taux IgG | Malades | Témoins |
|----------|---------|---------|
| <10 g/L | 7 | 11 |
| >10 g/L | 18 | 25 |

Tableau 10 : Répartition du nombre de veaux témoins et malades par rapport au seuil de 10 g/L d'IgG sanguin

Ainsi pour le seuil de 10 g/L correspondant à un transfert colostrale correct (**tableau 10**) on observe que 28 % des veaux malades n'atteignent pas ce seuil contre 30,6 % chez les veaux témoins. D'après le test du Chi², il n'y a pas de différence significative ($p= 0,82$) de transfert colostrale entre les veaux malades et témoins par rapport au seuil de 10 g/L.

| Taux IgG | Malades | Témoins |
|----------|---------|---------|
| <15 g/L | 11 | 16 |
| >15 g/L | 14 | 20 |

Tableau 11 : Répartition du nombre de veaux témoins et malades par rapport au seuil de 15 g/L d'IgG sanguin

De même, pour le seuil de 15 g/L correspondant à un bon transfert colostrale (**tableau 11**) on observe que 44 % des veaux malades n'atteignent pas ce seuil contre 44,4 % chez les veaux témoins. Il n'y a pas non plus de différence significative entre les veaux témoins et malades lorsque l'on prend le seuil de 15 g/L en référence ($p= 0,97$).

En conclusion, que ce soit pour les valeurs brutes, ou les valeurs comparées à un seuil, aucune différence significative quant au transfert colostrale n'a pu être mise en évidence entre veaux malades et veaux témoins au cours de notre étude. Ceci vient faire évoluer la conclusion faite par Mlle Lacroute à la fin de son étude qui stipulait que la qualité du transfert colostrale était un élément majeur d'incidence des diarrhées néonatales dans les élevages. Il est donc intéressant de comparer ces valeurs à celles calculées en 2013, afin d'observer si une évolution significative est notable dans le temps. Nous allons l'analyser dans la sous-partie suivante.

3.3.3 Comparaison avec les valeurs obtenues en 2013

En comparant les valeurs obtenues lors de notre expérimentation avec celles de l'étude réalisée en 2013, nous observons une différence significative ($p<0,01$ d'après le test de Student) entre le taux d'IgG moyen de l'ensemble des veaux de notre étude d'une valeur de 17,26 g/L ($\sigma = 9,93$ g/L) et celui de l'ensemble des veaux de l'étude de 2011-2013 d'une valeur de 16,0 g/L ($\sigma = 10,0$ g/L).

Cette augmentation significative de la qualité générale du transfert colostrale est surtout associée à une forte augmentation de la qualité du transfert colostrale chez les veaux malades avec un taux évalué à 14,9 g/L ($\sigma = 10,1$ g/L) en 2013 contre un taux à 17,44 g/L ($\sigma = 10,3$ g/L) en 2022 ($p<0,001$).

À l'inverse, chez les veaux témoins, on observe une baisse significative ($p<0,001$) de la qualité du transfert colostrale avec un taux de 20,4 g/L ($\sigma = 8,8$ g/L) calculé en 2013 contre un taux aujourd'hui de 17,13 g/L ($\sigma = 9,81$ g/L).

Ainsi, on peut conclure que depuis 2013 la qualité du transfert colostrale a significativement augmentée pour l'ensemble des veaux étudiés. Cette évolution est due exclusivement à la forte hausse de la qualité du transfert colostrale chez les veaux malades. Cela concorde parfaitement avec les différents changements de pratiques annoncés par les éleveurs dans leurs questionnaires, notamment avec une meilleure surveillance de la prise colostrale, et un recours à la vaccination des mères contre les entérites néonatales.

À l'inverse, la baisse de la qualité du transfert colostrale chez les éleveurs témoins peut être mise en relation avec un moindre intérêt apporté aux potentielles modifications pouvant être réalisées dans leur pratique d'élevage. En effet, ceux-ci n'ayant pas de problèmes particuliers, ils n'étaient, d'après leur questionnaire, pas persuadés de l'intérêt de mettre en place de nouvelles techniques et estimaient leurs pratiques déjà satisfaisantes.

3.4 Prélèvements de selle et recherche d'*Escherichia coli*

3.4.1 Dénombrement bactérien

3.4.1.1 Concentration des prélèvements en E. coli

La quantité de bactéries *E. coli* mesurée par gramme de selles était très variable d'un prélèvement à l'autre avec un écart de plus de 10^4 entre la valeur la plus basse et celle la plus haute. En effet, lors de la première saison de prélèvement (2020-2021), la valeur la plus basse a été obtenue sur deux échantillons qui ont présenté une mesure $<10^6$ *E. coli* par gramme de selles, c'est-à-dire inférieure au seuil de détection (ces deux prélèvements n'ont d'ailleurs pas été inclus dans l'étude). La valeur maximale quant à elle était de $6,4 \cdot 10^9$. Lors de la seconde période de prélèvement (2021-2022), les valeurs mesurées s'échelonnaient de $4 \cdot 10^6$ à $>1,5 \cdot 10^{10}$ (seuil de limite de comptage).

Si l'on s'intéresse maintenant au taux moyen calculé, celui-ci est de $2,03 \cdot 10^9$ *E. coli* par gramme de selle (avec une moyenne de $3,07 \cdot 10^9$ pour les veaux malades et une moyenne de $8,28 \cdot 10^8$ pour les veaux sains) pour l'ensemble de l'étude. Si on observe plus précisément saison par saison, lors de la première année, le taux moyen calculé est de $1,79 \cdot 10^9$ *E. coli* par gramme de selle (avec respectivement une moyenne de $2,62 \cdot 10^9$ pour les veaux malades et une moyenne de $8,51 \cdot 10^8$ pour les veaux sains) et lors de la seconde année de prélèvement, un taux moyen de $2,28 \cdot 10^9$ *E. coli* par gramme de selle (avec respectivement $3,52 \cdot 10^9$ pour les veaux malades et $8,04 \cdot 10^8$ pour les veaux sains).

On remarque qu'il n'y a pas de différence significative des taux moyens calculés entre la première et la seconde année de prélèvements ($p=0,51$), mais il apparaît que la différence est significative entre les taux mesurés chez les veaux malades et témoins aussi bien sur l'ensemble de l'étude que sur les années séparément ($p=0,002$ sur l'ensemble de l'étude, $p=0,005$ sur la saison 2020-2021 et $p=0,04$ sur la saison 2021-2022). Ainsi en moyenne, la charge bactérienne des fèces des veaux malades est significativement plus élevée que celle des veaux témoins.

Enfin, les valeurs obtenues lors de notre étude ne semblent pas différer de celles calculées en 2013, car le taux moyen mesuré à l'époque était de $2,02 \cdot 10^9$ ce qui est extrêmement proche du notre ($2,03 \cdot 10^9$). Mais la significativité de cette comparaison ne peut être établie en raison d'une absence d'écart-type calculé.

3.4.1.2 Comptage du nombre de souches d'*E. coli* isolées par veau

Sur l'ensemble des 78 veaux ayant fait l'objet d'un prélèvement fécal et inclus dans l'étude, un total de 165 colonies d'*E. coli* ont été isolées, ce qui fait une moyenne de 2,12 colonies isolées par veau. Sur l'ensemble de ces souches, 78 ont été isolées sur les échantillons provenant des 38 veaux malades, soit une moyenne de 2,05 souches par veau. Les 87 autres souches ont été isolées sur les échantillons provenant des 40 veaux témoins donnant une moyenne de 2,18 souches par veau. Aucune différence significative n'est observée entre le nombre moyen de souches des veaux sains et malades ($p=0,51$). On remarque tout de même que le nombre moyen de souches isolées par veaux semble plus élevé que celui calculé en 2013, car les valeurs obtenues à l'époque étaient de 1,67 souche en moyenne tous veaux confondus avec respectivement une moyenne de 1,62 souche pour les veaux malades et 1,75 souche pour les veaux témoins. La significativité de ces différences ne peuvent malheureusement pas être établie car je n'ai eu accès qu'aux valeurs calculées de ces différences dans la thèse de Mlle Lacroute.

3.4.2 Typage des différentes souches d'*E. coli*

Une fois isolées, les souches d'*E. coli* subissaient un test d'agglutination afin de déceler la présence ou non de facteur de virulence (CS31A, F5, F17 et F5-F41). Sur l'ensemble des 165 colonies, 53 ont réagi au test. Ainsi, notre pool d'échantillon comportait 32,1 % de souches d'*E. coli* typables. La répartition des souches bactériennes par type de facteur de virulence est présentée dans le **tableau 12** ci-après.

| | Malades | | | Témoins | | | Total | | |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | 2020/21 | 2021/22 | Total | 2020/21 | 2021/22 | Total | 2020/21 | 2021/22 | Total |
| Non typable | 23 (60,5 %) | 24 (60 %) | 47 (60,3 %) | 38 (77,6 %) | 27 (71,1 %) | 65 (74,7 %) | 61 (66,3 %) | 51 (69,9 %) | 112 (67,9 %) |
| CS31A | 12 (31,6 %) | 15 (37,5 %) | 27 (34,6 %) | 10 (20,4 %) | 10 (26,3 %) | 20 (23,0 %) | 27 (29,3 %) | 20 (27,4 %) | 47 (28,5 %) |
| F5 | 2 (5,3 %) | 1 (2,5 %) | 3 (3,8 %) | 1 (2,0 %) | 0 (0 %) | 1 (1,1 %) | 3 (3,3 %) | 1 (1,4 %) | 4 (2,4 %) |
| F17 | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 1 (2,6 %) | 1 (1,1 %) | 0 (0 %) | 1 (1,4 %) | 1 (0,6 %) |
| F5-F41 | 1 (2,6 %) | 0 (0 %) | 1 (1,3 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 1 (1,1 %) | 0 (0 %) | 1 (0,6 %) |
| Total | 38 | 40 | 78 | 49 | 38 | 87 | 92 | 73 | 165 |

Tableau 12 : Répartition des souches d'*E. coli* par type en fonction du statut du veau et de l'année de prélèvement

Si on compare les résultats obtenus entre veaux témoins et malades pour chaque type d'*E. coli* et pour chaque saison séparément, aucune différence significative n'est mise en évidence. Par exemple, pour les colonies d'*E. coli* non typables identifiées chez les veaux témoins et malades sur la saison 2020/2021, $p=0,085$ et sur la saison 2021/2022 $p=0,30$. Or, si on compare les valeurs obtenues sur l'ensemble de l'étude, on observe une différence significative quant au typage de la bactérie en fonction du statut du veau. En effet, les veaux malades sont significativement plus porteurs d'*E. coli* présentant un gène de virulence (CS31A, F5, F17 ou F5-F41) que les veaux témoins ($p=0,047$). Cependant, si l'on s'intéresse seulement à un gène de virulence, la différence ne devient plus significative. En effet, on observe que les veaux malades présentent un nombre de colonies CS31A plus élevé que les témoins, mais la différence n'est pas significative ($p=0,099$). Par ailleurs on n'observe pas non plus de différence significative si l'on compare les valeurs obtenues pour les veaux malades ou les veaux témoins d'une saison à l'autre.

L'unique conclusion envisageable à ce stade est que les veaux malades sont significativement plus porteurs d'*E. coli* présentant un gène de virulence (CS31A, F5...) que les veaux témoins. Cette conclusion vient corroborer celle émise par Mlle Lacroute en 2013 sur le sujet. Cela semble logique, car ces gènes accentuent la pathogénicité des bactéries les possédant.

Enfin, si nous comparons nos valeurs avec celles obtenues lors de l'étude de 2013, aucune différence significative ne peut être établie quant au nombre de souches typables ou non typables isolées aussi bien chez les veaux malades que les veaux témoins. L'ensemble des valeurs sont réunies dans le **tableau 13** ci-dessous à des fins de comparaison.

| | Malade | | | Témoin | | | Total | | |
|-------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 2011/13 | 2021/22 | Total | 2011/13 | 2020/22 | Total | 2011/13 | 2020/22 | Total |
| Non typable | 115 (56,7 %) | 47 (60,3 %) | 162 (57,7 %) | 82 (76,6 %) | 65 (74,7 %) | 147 (75,8 %) | 197 (63,5 %) | 112 (67,9 %) | 309 (65,1 %) |
| CS31A | 68 (33,5 %) | 27 (34,6 %) | 95 (33,8 %) | 21 (19,6 %) | 20 (23,0 %) | 41 (21,1 %) | 89 (28,7 %) | 47 (28,5 %) | 136 (28,6 %) |
| F5 | 10 (4,9 %) | 3 (3,8 %) | 13 (4,6 %) | 0 (0 %) | 1 (1,1 %) | 1 (0,5 %) | 10 (3,2 %) | 4 (2,4 %) | 14 (2,9 %) |
| F17 | 6 (3,0 %) | 0 (0 %) | 6 (2,1 %) | 4 (3,7 %) | 1 (1,1 %) | 5 (2,6 %) | 10 (3,2 %) | 1 (0,6 %) | 11 (2,3 %) |
| F5-F41 | 4 (2,0 %) | 1 (1,3 %) | 5 (1,8 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 4 (1,3 %) | 1 (0,6 %) | 5 (1,1 %) |
| Total | 203 | 78 | 281 | 107 | 87 | 194 | 310 | 165 | 475 |

Tableau 13 : Tableau comparatif des souches d'*E. coli* par type en fonction du statut du veau et de la période d'étude

3.5 Résistances aux antibiotiques des *E. coli* isolées et comparaison avec les valeurs obtenues en 2013

La notion d'antibiorésistance est l'un des enjeux majeurs de la médecine humaine et vétérinaire du XXI^{ème} siècle. L'étude des résistances du colibacille *E. coli* est ainsi l'élément majeur de cette thèse et représente le cœur de notre travail. Par cette analyse, nous cherchons à déterminer si l'évolution des pratiques des éleveurs et des vétérinaires à la suite de l'étude de Mlle Lacroute en 2013 a eu un impact (positif ou négatif) sur ces taux de résistance. Cela présente un double intérêt. La bactérie *E. coli* étant un agent potentiel de diarrhées néonatales, il est important de connaître ses taux de résistance aux différentes molécules antibiotiques et faire en sorte que ceux-ci restent le plus bas possible afin d'avoir des traitements qui demeurent efficaces. D'autre part, ces colibacilles commensales de la flore intestinale des veaux représentent un réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques ayant la capacité de transférer ces gènes à d'autres bactéries pathogènes ou non, ils favorisent la circulation de ces résistances dans l'environnement. Nous étudierons d'abord les taux de résistance globaux observés durant notre étude puis nous comparerons les taux observés chez les veaux malades et témoins avant de mettre en évidence des corrélations entre facteurs de virulence et gènes de résistance.

3.5.1 Taux de résistance global

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux taux de résistance moyens de l'ensemble des bactéries *E. coli* isolées lors de notre étude, aussi bien chez les veaux malades que témoins afin d'avoir des valeurs moyennes globales. Ces valeurs moyennes ont ensuite été comparées d'une part aux valeurs obtenues en 2013 afin d'observer l'évolution des taux de résistance aux antibiotiques utilisés de manière usuelle en médecine vétérinaire dans l'Allier, d'autre part, aux valeurs annoncées par l'Anses dans son rapport sur l'année 2021 afin d'effectuer un parallèle entre la situation dans l'Allier et celle de l'ensemble du territoire métropolitain.

3.5.1.1 Valeurs calculées pour chaque antibiotique

Le **tableau 14** ci-dessous synthétise les pourcentages de résistance aux différentes molécules antibiotiques couramment utilisées en médecine vétérinaire pour l'ensemble des souches d'*E. coli* isolées durant notre étude. Une souche bactérienne a été comptabilisée comme résistante à une molécule antibiotique lorsque celle-ci présentait un résultat résistant ou intermédiaire à l'antibiogramme réalisé au laboratoire. Les pourcentages calculés représentent ainsi le nombre de souches d'*E. coli* ayant eu un résultat résistant ou intermédiaire à l'antibiogramme par rapport au nombre total de souches incluses dans l'étude.

| Antibiotique | % résistance |
|-----------------------------------|--------------|
| Amoxicilline | 69,7 % |
| Amoxicilline + Acide clavulanique | 29,1 % |
| Céfalexine | 7,9 % |
| Céfuroxime | 10,9 % |
| Ceftiofur | 1,2 % |
| Cefquinome | 1,2 % |
| Gentamicine (GM 1-10UI) | 12,7 % |
| Streptomycine | 75,2 % |
| Néomycine | 28,5 % |
| Tétracycline | 59,1 % |
| Colistine | 1,2 % |
| Sulfamides - Thriméthopriime | 30,5 % |
| Acide nalidixique | 17,0 % |
| Fluoroquinolones | 4,9 % |
| Florfénicol | 24,3 % |

Tableau 14 : Pourcentage de résistance aux antibiotiques de l'ensemble des souches d'*E. coli* isolées durant notre étude

D'après notre étude, on observe que, par ordre décroissant, les trois molécules auxquelles les *E. coli* présentent le plus de résistances sont la streptomycine (75,2 %), l'amoxicilline seule (69,7 %) et enfin les tétracyclines (59,1 %). On note également des taux de résistance non négligeables aux sulfamides-triméthopriime (30,5 %), à l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique (29,1 %), à la néomycine (28,5 %) et au florfénicol (24,3 %). Ces résultats sont assez alarmants, car pour presque la moitié des molécules antibiotiques utilisées couramment en médecine vétérinaire, au minimum un quart des souches d'*E. coli* isolées y sont résistantes et jusqu'à 3 souches sur 4 pour la streptomycine qui est l'antibiotique présentant le plus fort taux de résistance.

À l'inverse, si on s'intéresse aux molécules pour lesquelles *E. coli* présente les plus faibles taux de résistance, on retrouve par ordre croissant la colistine (1,2 %), les céphalosporines de troisième et quatrième générations (ceftiofur et cefquinome (1,2 %)) et enfin les fluoroquinolones (4,9 %). On constate que parmi ces 3 catégories de molécules on retrouve les antibiotiques dits « critiques » d'après les plans EcoAntibio ainsi que la colistine qui pourrait elle aussi devenir un antibiotique critique dans le futur. Ainsi, constater que le taux moyen de résistance à ces molécules correspond aux plus faibles taux de résistance d'*E. coli* pour l'ensemble des antibiotiques testés pourrait laisser penser que les plans EcoAntibio ont eu un impact sur l'évolution des taux de résistance chez *E. coli*.

Nous allons maintenant nous intéresser à l'évolution de ces taux de résistance depuis 2013 en comparant nos valeurs à celles obtenues par Mlle Lacroute.

3.5.1.2 Comparaison aux valeurs de 2013

Le **tableau 15** ci-après reprend les taux de résistance globaux pour les bactéries *E. coli* isolées en 2013 d'une part et en 2022 d'autre part. Des tests statistiques du Chi² ont été réalisés afin de juger de la significativité des différences de pourcentage. Les valeurs du test ainsi que celle du petit p ont été rapportées en colonnes quatre et cinq. Les valeurs ainsi que les noms des antibiotiques ont été mis en gras lorsque la différence de pourcentage était significative.

| Antibiotique | % Résistance 12-13 | % Résistance 21-22 | Chi ² | p |
|---------------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------------|
| Amoxicilline | 67,4 % | 69,7 % | 0,26 | 0,61 |
| Amoxicilline + acide clav | 36,1 % | 29,1 % | 2,39 | 0,12 |
| Céfalexine | 17,3 % | 7,9 % | 8,09 | 0,004 |
| Cefoxitine / Cefuroxime | 10,3 % | 10,9 % | 0,04 | 0,84 |
| Ceftiofur | 4,5 % | 1,2 % | 3,61 | 0,06 |
| Cefquinome | 9,3 % | 1,2 % | 11,70 | 0,0006 |
| Gentamicine (GM 1-10UI) | 15,0 % | 12,7 % | 0,52 | 0,47 |
| Streptomycine | 71,2 % | 75,2 % | 0,94 | 0,33 |
| Néomycine | 27,1 % | 28,5 % | 0,10 | 0,75 |
| Tétracycline | 60,1 % | 59,1 % | 0,03 | 0,85 |
| Colistine | 1,0 % | 1,2 % | 0,07 | 0,79 |
| Triméthoprim + Sulfamides | 26,5 % | 30,5 % | 0,87 | 0,35 |
| Quinolones | 25,6 % | 17,0 % | 4,47 | 0,03 |
| Fluoroquinolones | 12,8 % | 4,8 % | 7,69 | 0,006 |
| Florfénicol | / | 24,3 % | - | - |

Tableau 15 : Comparaison des taux de résistance globaux aux différentes molécules antibiotiques fréquemment utilisées en médecine vétérinaire entre 2013 et 2022

On observe que pour une grande partie des molécules antibiotiques testées, la différence de pourcentage de résistance n'est pas significative, sauf pour quatre d'entre elles. On peut noter une baisse significative ($p < 0,05$) de la résistance aux quinolones entre 2013 et 2022 ainsi qu'une baisse très significative ($p < 0,01$) pour la céfalexine, la cefquinome et les fluoroquinolones.

Concernant ces quatre molécules, les résultats sont encourageants, car ils représentent tous une baisse du pourcentage de souches d'*E. coli* résistantes. Cette diminution du pourcentage de résistance entre 2013 et 2022 est d'autant plus marquée pour les antibiotiques critiques (cefquinome ($p = 0,0006$) et fluoroquinolones ($p = 0,006$)), ce qui témoigne d'une réussite des plans EcoAntibio mis en place en 2013 et 2017.

L'évolution du taux de résistance au florfénicol entre 2013 et 2022 n'a pas pu être étudiée, car en 2013 cet antibiotique n'était pas testé lors de la réalisation d'un antibiogramme.

3.5.1.3 Comparaison aux valeurs nationales de l'Anses

Il est aussi intéressant de comparer les valeurs que nous avons obtenues durant notre étude avec celles mesurées par le Résapath sur l'ensemble du territoire français afin d'observer si les pourcentages de résistance calculés sont représentatifs de la situation sur l'ensemble du territoire. Les données sont compilées dans le **tableau 16**. Les valeurs ainsi que les noms des antibiotiques ont été mis en gras lorsque la différence entre les pourcentages était significative.

| Antibiotique | % Résistance lors de notre étude | % Résistance Anses 2021 | Chi ² | p |
|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|------------------|-----------------------------|
| Amoxicilline | 69,7 % | 84,3 % | 24,62 | 6,9*10⁻⁷ |
| Amoxicilline + acide clav | 29,1 % | 64,6 % | 85,62 | 2,2*10⁻²⁰ |
| Céfaléxine | 7,9 % | 18,8 % | 12,52 | 0,0004 |
| Céfuroxime | 10,9 % | 17,9 % | 5,06 | 0,02 |
| Ceftiofur | 1,2 % | 2,3 % | 0,84 | 0,36 |
| Cefquinome | 1,2 % | 4,8 % | 4,57 | 0,03 |
| Gentamicine (GM 1-10UI) | 12,7 % | 18,8 % | 3,85 | 0,05 |
| Streptomycine | 75,2 % | 83 % | 6,58 | 0,01 |
| Néomycine | 28,5 % | 51,9 % | 33,78 | 6,2*10⁻⁹ |
| Tétracycline | 59,1 % | 77 % | 14,68 | 0,0001 |
| Colistine | 1,2 % | / | / | / |
| Triméthoprim + Sulfamides | 30,5 % | 42,6 % | 9,45 | 0,002 |
| Fluméquine | 17,0 % | 31,7 % | 15,09 | 0,0001 |
| Enrofloxacin | 4,8 % | 8,1 % | 2,26 | 0,13 |
| Florfenicol | 24,3 % | 28,8 % | 0,68 | 0,41 |

Tableau 16 : Comparaison des taux de résistance globaux aux différentes molécules antibiotiques fréquemment utilisées en médecine vétérinaire entre notre étude et les résultats publiés par l'Anses en 2021

On remarque que, d'une manière générale, les pourcentages de résistance aux principaux antibiotiques usuels utilisés en médecine vétérinaire sont significativement plus faibles dans notre étude que ceux annoncés par l'Anses. Ces écarts sont même très significatifs pour plusieurs antibiotiques, notamment l'amoxicilline ($p=6,9 \times 10^{-7}$) l'amoxicilline combinée à l'acide clavulanique ($p=2,2 \times 10^{-20}$), la néomycine ($6,2 \times 10^{-9}$) ou encore les tétracyclines ($p=10^{-4}$).

Seules quatre molécules présentent des pourcentages similaires entre notre étude et les résultats de l'Anses : le ceftiofur et la cefquinome, chefs de file des céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations ; l'enrofloxacin, chef de file des fluoroquinolones et enfin le florfenicol, chef de file des phénicolés. On retrouve notamment l'ensemble des familles d'antibiotiques classés critiques qui présentent en globalité de faibles pourcentages de résistance. Cela témoigne d'une faible utilisation de ces molécules dites « critiques » par les vétérinaires ayant participé à notre étude tout comme

ceux de l'ensemble du territoire métropolitain. Ceci est rassurant et concorde avec les objectifs fixés par les plans EcoAntibio.

Il est à noter que les différences de pourcentage entre ceux obtenus durant notre étude et ceux annoncés par l'Anses peuvent en partie s'expliquer par le fait que les antibiogrammes reçus par l'Anses proviennent principalement de veaux malades et quasiment jamais de veaux sains, contrairement à notre étude où la moitié des prélèvements provenaient de veaux sains. Comme nous le verrons par la suite, les veaux malades ont tendance à être plus porteurs de bactéries possédant des gènes de résistance. Il se peut qu'il y ait donc un biais de sélection à l'origine de ces pourcentages de résistance plus élevés dans le rapport de l'Anses.

3.5.2 Différence de taux de résistance entre veaux malades et veaux témoins

Après avoir étudié les pourcentages de résistance globaux aux différentes molécules antibiotiques fréquemment utilisées en médecine vétérinaire, nous allons nous intéresser aux pourcentages de résistance des souches d'*E. coli* identifiées chez les veaux témoins d'une part et chez les veaux malades d'autre part afin de mettre en évidence d'éventuelles différences interprétables. Nous commencerons par comparer les valeurs obtenues durant notre étude puis nous les comparerons aux valeurs de l'étude de 2013 afin d'observer l'évolution de ces taux de résistance dans le temps.

3.5.2.1 Valeurs obtenues sur la période 2020/2022

Les pourcentages de résistance aux différentes molécules antibiotiques des souches d'*E. coli* identifiées chez les veaux malades et sains sont recensés dans le **tableau 17** ci-après. Chaque pourcentage de résistance pour un antibiotique a été comparé entre veaux malades et veaux témoins à l'aide du test du Chi² afin de juger de la significativité de cette différence. Ainsi, on constate que seule l'amoxicilline présente un taux de résistance significativement plus élevé chez les veaux malades que chez les veaux sains ($p=0,003$). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les veaux malades sont relativement plus exposés aux pénicillines que les veaux témoins, du fait de l'utilisation de l'amoxicilline (traitement utilisable par voie orale) afin de lutter contre les entérites néonatales. On remarque tout de même que, de manière générale, les taux de résistance aux antibiotiques sont plus élevés chez les veaux malades, bien que les différences ne soient pas significatives selon le test du Chi².

| Antibiotique | % Résistance veaux malades | % Résistance veaux témoins | Chi ² | p |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------|--------------|
| Amoxicilline | 80,8 % | 59,8% | 8,59 | 0,003 |
| Amoxicilline + acide clavulanique | 30,8 % | 27,6 % | 0,20 | 0,65 |
| Céfalexine | 7,7 % | 8,0 % | 0,007 | 0,93 |
| Céfuroxime | 11,5 % | 10,3 % | 0,06 | 0,81 |
| Ceftiofur | 2,6 % | 0,0 % | 2,26 | 0,13 |
| Cefquinome | 2,6 % | 0,0 % | 2,26 | 0,13 |
| Gentamicine (GM 1-10UI) | 15,4 % | 10,3 % | 0,94 | 0,33 |
| Streptomycine | 80,8 % | 70,1 % | 2,50 | 0,11 |
| Néomycine | 32,1 % | 25,3 % | 0,92 | 0,34 |
| Tétracycline | 64,0 % | 54,4 % | 1,46 | 0,23 |
| Colistine | 0,0 % | 2,4 % | 1,83 | 0,18 |
| Triméthoprim + Sulfamides | 35,1 % | 26,4 % | 1,43 | 0,23 |
| Quinolones | 19,2 % | 14,9 % | 0,54 | 0,46 |
| Fluoroquinolones | 3,8 % | 5,7 % | 0,32 | 0,57 |
| Florfénicol | 21,9 % | 26,3 % | 0,19 | 0,67 |

Tableau 17 : Comparaison des taux de résistance aux différents antibiotiques des souches d'*E. coli* identifiées chez les veaux sains d'une part et malades d'autre part

En 2013, Mlle Lacroute avait observé une différence significative pour la moitié des antibiotiques testés (amoxicilline, amoxicilline et acide clavulanique, cefoxitine, cefquinome, streptomycine, gentamicine, acide nalidixique, enrofloxacin et marbofloxacin). Il serait donc intéressant de comparer nos pourcentages avec ceux de 2013, afin de vérifier si cette absence de significativité entre veaux témoins et malades est liée à une baisse des taux de résistance chez les *E. coli* isolées chez les veaux malades entre 2013 et 2022 ou si cela est dû à un trop faible nombre de prélèvements durant notre étude.

3.5.2.2 Comparaison aux valeurs de 2013

Afin d'étudier l'évolution des taux de résistance depuis 2013 entre veaux malades d'un côté et veaux témoins de l'autre, nous avons récupéré les valeurs obtenues par Mlle Lacroute en 2013 que nous avons comparées aux nôtres. L'ensemble des pourcentages de résistance calculés ont été rassemblés dans le **tableau 18** ci-dessous à des fins de comparaison. Des tests du Chi² ont de nouveau été réalisés afin de pouvoir conclure sur la potentielle significativité des résultats. Les valeurs du petit p ont été reportées en colonne quatre pour les veaux malades et sept pour les veaux témoins.

| Antibiotiques | Malades 2013 | Malades 2022 | p | Témoins 2013 | Témoins 2022 | p |
|--|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|------|
| Amoxicilline | 72,7 % | 80,8 % | 0,17 | 57,4 % | 59,8 % | 0,70 |
| Amoxicilline + acide clavulanique | 42,9 % | 30,8 % | 0,06 | 23,1 % | 27,6 % | 0,50 |
| Céfalexine | 19,5 % | 7,7 % | 0,01 | 13,0 % | 8,0 % | 0,26 |
| Céphalosporine 2 ^{ème} génération | 12,8 % | 11,5 % | 0,77 | 5,6 % | 10,3 % | 0,22 |
| Ceftiofur | 4,4 % | 2,6 % | 0,47 | 4,6 % | 0,0 % | / |
| Cefquinome | 11,7 % | 2,6 % | 0,02 | 4,6 % | 0,0 % | / |
| Gentamicine (GM 1-10UI) | 19,5 % | 15,4 % | 0,40 | 6,5 % | 10,3 % | 0,34 |
| Streptomycine | 77,6 % | 80,8 % | 0,59 | 59,3 % | 70,1 % | 0,11 |
| Néomycine | 27,1 % | 32,1 % | 0,41 | 26,8 % | 25,3 % | 0,89 |
| Tétracycline | 61,5 % | 64,0 % | 0,995 | 57,4 % | 54,4 % | 0,29 |
| Colistine | 1,5 % | 0,0 % | / | 0,0 % | 2,4 % | / |
| Triméthoprim + Sulfamides | 29,8 % | 35,1 % | 0,41 | 20,4 % | 26,4 % | 0,33 |
| Quinolones | 31,1 % | 19,2 % | 0,05 | 13,9 % | 14,9 % | 0,86 |
| Fluoroquinolones | 16,6 % | 3,8 % | 0,004 | 5,6 % | 5,7 % | 0,97 |
| Florfenicol | / | 21,9 % | / | / | 26,3 % | / |

Tableau 18 : Comparaison des taux de résistance aux différents antibiotiques des souches d'*E. coli* entre 2013 et 2022 selon le statut malade ou témoin des veaux prélevés

Aucune différence significative n'est observée entre les pourcentages de résistance aux différentes molécules antibiotiques chez les veaux témoins entre 2013 et 2022.

À l'inverse, chez les veaux malades, on observe des différences significatives pour 4 molécules antibiotiques avec des taux de résistance plus faibles chez les veaux malades en 2022 par rapport aux veaux malades de 2013. Ces molécules sont la céfalexine ($p=0,01$), la cefquinome ($p=0,02$), les quinolones ($p=0,05$) et les fluoroquinolones ($p=0,004$). Il est intéressant de noter le fort écart de pourcentage pour les antibiotiques « critiques » (cefquinome et fluoroquinolones).

Ceci concorde bien avec les retours des vétérinaires et des éleveurs dans leur questionnaire qui rapportaient ne quasiment plus utiliser ces molécules pour traiter les diarrhées néonatales et confirme l'efficacité des plans EcoAntibio mis en place depuis 2013.

Par ailleurs, que ce soit pour les veaux malades ou les veaux témoins, aucune différence n'est significative lorsque les pourcentages de résistance de 2022 sont supérieurs à ceux de 2013. Il semblerait donc que l'arrêt d'utilisation des antibiotiques critiques n'ait pas pour autant favorisé le développement des résistances contre les autres molécules antibiotiques utilisées en remplacement.

3.5.3 Corrélation entre facteur de virulence et gène de résistance

Nous nous sommes ensuite focalisés sur les différences de résistance aux antibiotiques pouvant exister entre les différentes bactéries en fonction des facteurs de virulence qu'elles portaient. Nous n'avons pu faire des études statistiques qu'entre les bactéries non typables et les bactéries porteuses du facteur CS31A, car nous n'avons pas suffisamment de souches de bactéries F5, F17 ou F5-F41 pour obtenir des résultats interprétables. Le **tableau 19** ci-dessous regroupe l'ensemble des taux de résistance aux antibiotiques usuels en médecine vétérinaire des *E. coli* non typables (n=112) et des *E. coli* CS31A (n=47) isolées durant notre étude.

| Antibiotique | % Résistance <i>E. coli</i> CS31A global | % Résistance <i>E. coli</i> non typable globale | Chi ² | p |
|-----------------------------------|--|---|------------------|-----------------------------|
| Amoxicilline | 95,7 % | 58 % | 22,08 | 2,61*10⁻⁶ |
| Amoxicilline + acide clavulanique | 23,4 % | 31,3 % | 0,99 | 0,32 |
| Céfalexine | 8,5 % | 8 % | / | / |
| Céfuroxime | 12,8 % | 9,8 % | 0,30 | 0,58 |
| Ceftiofur | 0,0 % | 1,8 % | / | / |
| Cefquinome | 0,0 % | 1,8 % | / | / |
| Gentamicine (GM 1-10UI) | 17,0 % | 9,8 % | 1,63 | 0,20 |
| Streptomycine | 95,7 % | 65,2 % | 16,16 | 5,81*10⁻⁵ |
| Néomycine | 34,0 % | 26,8 % | 0,85 | 0,36 |
| Tétracycline | 95,3 % | 44,8 % | 32,39 | 1,26*10⁻⁸ |
| Colistine | 2,3 % | 0,9 % | / | / |
| Triméthoprim + Sulfamides | 25,5 % | 34,2 % | 1,16 | 0,28 |
| Quinolones | 14,9 % | 15,2 % | 0,002 | 0,96 |
| Fluoroquinolones | 2,1 % | 6,3 % | 1,18 | 0,28 |
| Florfenicol | 25 % | 22,9 % | 0,03 | 0,85 |

Tableau 19: Comparaison des taux de résistance aux principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire en fonction de la présence ou non du gène de virulence CS31A chez les souches d'*E. coli* de notre étude

Il ressort de ce tableau que les pourcentages de résistance sont, pour la majorité des antibiotiques testés, similaires entre les *E. coli* CS31A et les *E. coli* non typables à l'exception de trois molécules : l'amoxicilline, la streptomycine et la tétracycline. En effet, pour ces trois antibiotiques, on remarque une différence de résistance très significative ($p < 10^{-5}$) avec des taux beaucoup plus élevés chez les *E. coli* porteuses du gène CS31A par rapport aux *E. coli* non typables. Ainsi, lorsque la bactérie est porteuse du gène de virulence CS31A, elle présente une résistance à l'amoxicilline, à la streptomycine et aux tétracyclines dans plus de 95 % des cas.

Ces résultats laissent à penser que les bactéries porteuses du gène CS31A pourraient être dotées d'un plasmide portant à la fois le gène de virulence CS31A et des gènes de résistance à ces 3 molécules antibiotiques.

Nous avons ensuite voulu vérifier si les observations faites sur l'ensemble des souches identifiées étaient identiques si on ajoutait le statut du veau comme facteur de comparaison. Les données sont compilées dans le **tableau 20** ci-après :

| Antibiotiques | % Résistance <i>E. coli</i> CS31A malades | % Résistance <i>E. coli</i> non typable malades | p | % Résistance <i>E. coli</i> CS31A témoins | % Résistance <i>E. coli</i> non typable témoins | p |
|--|---|---|-----------------------------|---|---|---------------|
| Amoxicilline | 100 % | 68,1 % | 0,001 | 90,0 % | 50,8 % | 0,002 |
| Amoxicilline + acide clavulanique | 25,9 % | 31,9 % | 0,59 | 20,0 % | 30,8 % | 0,35 |
| Céfalexine | 7,4 % | 8,5 % | 0,87 | 10,0 % | 7,7 % | 0,74 |
| Céphalosporine 2 ^{ème} génération | 7,4 % | 12,8 % | 0,47 | 20,0 % | 7,7 % | 0,12 |
| Ceftiofur | 0,0 % | 4,3 % | / | 0,0 % | 0,0 % | / |
| Cefquinome | 0,0 % | 4,3 % | / | 0,0 % | 0,0 % | / |
| Gentamicine (GM 1-10UI) | 18,5 % | 10,6 % | 0,34 | 15,0 % | 9,2 % | 0,46 |
| Streptomycine | 92,6 % | 72,3 % | 0,04 | 100 % | 60,0 % | 0,0007 |
| Néomycine | 37,0 % | 29,8 % | 0,52 | 30,0 % | 24,6 % | 0,63 |
| Tétracycline | 96,0 % | 47,8 % | 4,92*10⁻⁵ | 94,4 % | 42,4 % | 0,0001 |
| Colistine | 0,0 % | 0,0 % | / | 5,6 % | 1,5 % | / |
| Triméthoprim + Sulfamides | 25,9 % | 43,5 % | 0,13 | 25,0 % | 27,7 % | 0,81 |
| Quinolones | 14,8 % | 17,0 % | 0,81 | 15,0 % | 13,8 % | 0,90 |
| Fluoroquinolones | 0,0 % | 6,4 % | / | 5,0 % | 6,2 % | / |
| Florfenicol | 10,0 % | 23,8 % | / | 40,0 % | 22,2 % | / |

Tableau 20 : Comparaison des taux de résistance aux principaux antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire en fonction de la présence ou non du gène de virulence CS31A chez les souches d'*E. coli* et du statut du veau

On observe les mêmes différences de résistance chez les veaux malades que chez les veaux sains. Ainsi, que ce soit dans le groupe des veaux témoins ou le groupe des veaux malades, les *E. coli* porteuses du gène de virulence CS31A présentent des taux de résistance significativement plus élevés à l'amoxicilline, la streptomycine et les tétracyclines que les *E. coli* non typables. Cela vient nous conforter dans l'idée de l'existence d'un plasmide portant à la fois le gène de virulence CS31A et des gènes de résistance à ces 3 molécules antibiotiques, ce qui expliquerait nos observations.

4 Discussion

4.1 Matériels et méthodes

4.1.1 Vétérinaires préleveurs et choix des élevages à prélever

Le choix des cliniques contributrices ainsi que les élevages à prélever n'a pas été compliqué, car il était convenu de reprendre la liste des veaux étudiés lors de la précédente thèse afin de réaliser un nouvel échantillon dans chacun des élevages concernés à l'époque, afin d'obtenir des résultats comparables à ceux obtenus en 2013.

Cependant, plusieurs éléments que nous n'avions pas pris en compte initialement nous ont empêché de réaliser le nombre de prélèvements prévus. Ainsi, sur l'ensemble des 17 cabinets vétérinaires ayant participé à l'étude en 2013, 7 structures n'ont pas reconduit la campagne de prélèvements engendrant la sortie de l'étude d'un nombre non négligeable d'élevages à prélever. De plus, parmi les éleveurs à prélever des 10 cliniques vétérinaires s'étant remobilisées, 18 % ont cessé leur activité, engendrant une nouvelle fois une perte significative de prélèvements potentiels. Enfin, certains fermes n'ont pas été prélevés par oubli des vétérinaires lors de leur passage au sein de ces élevages ou parce qu'ils n'ont pas eu à se rendre dans ces élevages durant la période de prélèvement.

Pour pallier cette situation, il a été décidé en fin de saison 2020-2021 d'assouplir les règles de prélèvement, d'autoriser les cliniques participantes à prélever jusqu'à deux veaux dans un même élevage, de réaliser un petit nombre de prélèvements dans des élevages qui n'avaient pas été prélevés lors de la première étude et de prolonger la durée de réalisation de prélèvement sur une seconde période de vêlage (2021-2022).

Ainsi, en prenant en considération la totalité des éléments évoqués ci-dessus, il est important de noter que le nombre de prélèvements réalisés sur l'ensemble de notre expérimentation a été bien inférieur à celui de l'étude de 2013 entraînant une baisse du pouvoir statistique de nos résultats. Aussi, bien que nous puissions tirer plusieurs conclusions en faveur d'une baisse des résistances aux antibiotiques de la bactérie *E. coli* depuis 2013, notamment aux antibiotiques critiques, nos conclusions auraient été plus abouties si nous avions pu collecter un nombre plus important d'échantillons.

Enfin, il est nécessaire de prendre en compte l'existence d'un potentiel biais de sélection concernant les élevages et les veaux prélevés. En effet, les vétérinaires préleveurs étant les vétérinaires traitant des élevages, il est probable qu'ils aient effectué les prélèvements principalement dans les élevages de leur liste présentant de gros problèmes de diarrhées néonatales. À l'inverse, les quelques élevages n'ayant pas été prélevés correspondraient à des exploitations pour lesquels ils ne sont pas ou peu appelés, car ne rencontrant pas de problème particulier. Ceci pourrait engendrer une légère surestimation des taux de résistance globaux, car comme nous l'avons vu dans notre étude, les bactéries les plus agressives à l'origine d'épidémies de diarrhées néonatales sont plus régulièrement porteuses de gènes de virulence et de résistance aux antibiotiques. Malheureusement l'impact de ce biais sur notre étude n'est pas mesurable.

4.1.2 Méthodes d'analyse

4.1.2.1 Dosage des anticorps sanguins

La méthode de dosage des anticorps sanguins utilisée par le laboratoire Eurofins est la méthode d'immunodiffusion radiale, aussi appelée technique de Mancini. C'est la technique de référence, car elle est simple de réalisation, spécifique et reproductible. De plus, la lecture des valeurs de concentration en anticorps sanguins est réalisée par un ordinateur ce qui évite les biais de mesure liés au manipulateur et nous permet d'avoir une grande confiance dans les résultats obtenus.

Cette méthode de dosage d'anticorps permet cependant de ne doser que les IgG et non la totalité des anticorps colostraux : ceci nous a conduit à faire des approximations sur la qualité du transfert colostrale en nous basant seulement sur les taux d'IgG sérique des veaux prélevés. Pour autant, dans leurs écrits Cho et Yoon (2014) rapportent que les IgG sont les anticorps colostraux les plus abondants chez les bovins. Nous pouvons donc raisonnablement penser que l'approximation faite reste assez représentative du transfert colostrale dans sa globalité.

4.1.2.2 Bactériologie

La méthodologie en bactériologie est subdivisée en 4 étapes pour chacune desquelles des biais plus ou moins importants peuvent exister. Nous allons donc les reprendre une par une afin d'identifier les principaux biais pouvant impacter notre étude.

4.1.2.2.1 Le dénombrement bactérien

Celui-ci est réalisé selon une méthode standardisée simple, reproductible et ne demandant au manipulateur que la réalisation de dilutions et d'un décompte final. Ainsi, les biais de mesure sont limités. Cependant, deux facteurs, non liés directement à l'analyse peuvent engendrer une surestimation du nombre réel de colonies par prélèvement. Il s'agit du mode de conservation des prélèvements et de la durée d'acheminement de ceux-ci jusqu'au laboratoire. En effet, les bactéries de type *E. coli* prolifèrent aisément à température ambiante tandis que cette prolifération est fortement ralentie lors de conservation au réfrigérateur. D'autre part, plus la durée entre le prélèvement et l'analyse est grande, plus la prolifération bactérienne est forte. N'ayant pas eu l'information relative aux temps d'acheminement pour chaque prélèvement ainsi que les modalités de conservation, il est impossible d'estimer correctement l'impact que cela a eu réellement sur les mesures. Mais il est probable que certaines valeurs aient été surestimées par rapport au nombre de colonies au moment du prélèvement.

4.1.2.2.2 Identification des *E. coli*

Une fois isolées, les colonies pures sont identifiées selon une méthode entièrement automatisée. Un ordinateur renvoie le résultat accompagné d'un pourcentage de certitude. Plus ce pourcentage est élevé, plus on peut avoir confiance dans le résultat renvoyé. Cette méthode standardisée et automatisée permet d'éviter les biais de mesure liés au manipulateur.

4.1.2.2.3 Typage

Cette étape permet de détecter l'existence de gènes de virulence chez les *E. coli* isolées grâce à la méthode de séroagglutination sur lame d'anticorps réagissant spécifiquement avec les produits de ces gènes. Nous recherchons quatre de ces gènes spécifiquement. L'observation d'une séroagglutination se fait au jugé du manipulateur, ce qui laisse la place à un potentiel biais de mesure. Pour limiter ce biais et améliorer la reproductibilité du test, les kits comportent des témoins positifs et négatifs afin de donner au manipulateur des points de repère.

4.1.2.2.4 Antibiogrammes

Cette analyse représente la dernière étape de la bactériologie et est particulièrement importante, car c'est elle qui nous permet de conclure sur les résistances aux antibiotiques portés par le germe isolé. La méthode de réalisation est standardisée selon la norme française U47-107 établie en 2004. Son respect strict par le laboratoire ayant réalisé nos analyses lui a valu de recevoir l'accréditation par le Cofrac, nous permettant d'avoir une grande confiance dans les résultats obtenus. En effet, pour limiter au maximum les biais de mesure, c'est un logiciel informatique qui vient mesurer les disques d'inhibition des antibiotiques et le manipulateur n'a ensuite qu'à valider les valeurs obtenues permettant des mesures extrêmement fiables. De plus, le laboratoire appartient au groupe du Résapath et participe à différents essais interlaboratoires afin de s'assurer de la compétence des manipulateurs.

Cependant, il est important de rester nuancé sur les résultats des antibiogrammes vis-à-vis des traitements *in vivo*. Bien que certains résultats reviennent sensibles en laboratoire pour certaines molécules antibiotiques, il est possible d'observer des échecs thérapeutiques avec ces mêmes molécules sur le terrain du fait de nombreux facteurs ne pouvant pas être pris en compte en laboratoire (charge infectieuse de l'animal malade, voie d'administration de l'antibiotique...).

Enfin, on remarque sur l'antibiogramme la recherche de résistance pour certaines molécules antibiotiques non utilisées en médecine vétérinaire. Celles-ci sont utilisées préférentiellement, car elles sont connues pour être de bons indicateurs de la résistance à l'ensemble de la famille d'antibiotiques auxquelles elles appartiennent. C'est le cas notamment de l'acide nalidixique permettant à lui seul de témoigner des potentielles résistances aux quinolones et fluoroquinolones. La résistance à l'enrofloxacin est elle aussi recherchée afin de surveiller si, lors de résistance à l'acide nalidixique, la résistance aux quinolones est accompagnée d'une résistance aux fluoroquinolones ou s'il y a juste un risque accru d'apparition de résistance à ces molécules et que leur usage est donc fortement déconseillé.

4.2 Résultats

4.2.1 Réponses aux questionnaires et analyse des résultats

Lors de son étude en 2013, Mlle Lacroute rapportait dans sa discussion qu'il « serait intéressant pour une étude ultérieure d'améliorer le questionnaire, afin de rendre les questions plus claires et le temps de remplissage moins important » (Lacroute, 2014). Nous avons donc décidé de réaliser notre questionnaire sur la base du sien tout en limitant au maximum les questions ouvertes en faveur de questions à choix multiples afin de guider au mieux les éleveurs et réduire à une dizaine

de minutes le temps nécessaire pour y répondre. Nous n'avons pas réussi à réduire plus le questionnaire sans perdre en informations précieuses pour l'analyse de nos résultats.

Initialement, il était prévu que les vétérinaires préleveurs prennent le temps de remplir le questionnaire avec les éleveurs lorsqu'ils réalisaient un prélèvement, mais cela leur demandait trop de temps et nous ne recevions alors que très peu de questionnaires. Il a alors été convenu qu'une fois le prélèvement effectué dans un élevage, le vétérinaire laissait au format papier le questionnaire à l'éleveur ou le lui envoyait par mail et celui-ci le retournait rempli au cabinet qui ensuite nous le faisait parvenir. Bien que remodelées et simplifiées par rapport à 2013, certaines questions n'étaient toujours pas suffisamment claires pour les éleveurs. Cela a engendré le retour de quelques questionnaires avec des réponses incomplètes voire, pour quelques-uns, un non-retour du questionnaire. Le taux de réponse global au questionnaire a été de 50 % au cours de notre étude, légèrement en baisse par rapport à 2013 où il était de 60 %. Ceci peut possiblement s'expliquer par un nombre moins important de relances effectuées lors des saisons de prélèvement ou une moindre mobilisation de la part de certains éleveurs, pas persuadés de l'intérêt de renouveler notre étude. Il est cependant bon de noter que lorsqu'un questionnaire était renvoyé, il était, dans la majorité des cas, interprétable et utilisable à des fins statistiques grâce notamment au recours quasiment exclusif aux questions à choix multiples.

Les mêmes constatations peuvent être faites pour le questionnaire vétérinaire avec un taux de réponse de 40 % ainsi que pour les fiches commémoratives de veaux avec un taux de 43,9 %. Afin d'obtenir un plus grand nombre de résultats, il aurait fallu qu'en fin de saison de prélèvement, un vétérinaire sur place et/ou moi-même puissions passer dans les fermes et les cliniques n'ayant pas répondu afin de remplir les questionnaires avec eux, mais cette tâche aurait été extrêmement chronophage et n'a donc pas pu être mise en place.

4.2.2 Prélèvements sanguins et mesures des anticorps colostraux

4.2.2.1 Valeurs obtenues

La valeur moyenne calculée de concentration en IgG sériques de l'ensemble des veaux de notre étude est de 17,26 g/L ce qui est au-dessus du seuil de 15 g/L considéré comme le seuil de détermination d'un bon transfert colostrale. Or, 44 % des veaux malades prélevés et 44,4 % des veaux témoins prélevés sont en deçà de ce seuil ce qui témoigne quand même d'une très forte disparité du transfert colostrale d'un élevage à un autre. Cela traduit aussi le fait que, même si cette moyenne semble satisfaisante, elle masque une portion non négligeable de veaux ne recevant pas une immunité suffisante à la naissance aussi bien chez les malades que chez les témoins. Cette forte disparité se reflète bien par une très forte variation des taux d'IgG moyens d'une année sur l'autre, aussi bien chez les veaux malades (20,08 g/l en 2020-2021 contre 14,58 g/L en 2021-2022) que chez les veaux témoins (14,61 g/L en 2020-2021 contre 19,56 g/L en 2021-2022). Ces écarts ne nous permettent pas de réaliser autre chose qu'une constatation, car ils ne sont pas significativement différents du fait d'un trop faible nombre de prélèvements effectués.

4.2.2.2 Comparaison avec les résultats de 2013 et corrélation aux questionnaires

Lorsque nous comparons nos résultats avec ceux de 2013, nous observons une augmentation significative de la qualité du transfert colostrale, résultats auxquels nous nous attendions. En effet, le taux d'IgG moyen est passé de 16,0 g/L sur l'étude de 2013 à 17,26 g/L en 2022. Ceci est notamment dû à une forte augmentation de la concentration des IgG sanguins chez les veaux malades avec un taux moyen qui est passé de 14,9 g/L à 17,44 g/L. Il serait tentant de corréler cela avec les modifications des pratiques d'élevage rapportées par les éleveurs, notamment au niveau de la surveillance de la prise colostrale, de la vaccination des mères contre les diarrhées néonatales, de la gestion des lots de vaches par date de vêlage et de la complémentation en oligo-éléments en fin de gestation. Mais ces informations sont à nuancer, car elles se basent uniquement sur les réponses de l'éleveur à un questionnaire et non sur une étude approfondie des pratiques de l'éleveur avec visite de son élevage. En effet, les réponses peuvent être biaisées de multiples façons comme une absence de réponse au niveau des items que l'éleveur juge mal faire ou encore une pratique que l'éleveur pense réaliser correctement, mais qui n'est pas réellement maîtrisée.

À l'inverse, on observe une baisse de la qualité du transfert colostrale chez les veaux témoins avec une chute représentative du taux moyen d'IgG sanguines de 20,4 g/L à 17,13 g/L. Ces résultats semblent assez étonnants, car, bien que les éleveurs qui effectuaient déjà de bonnes pratiques à l'époque n'aient pas apporté beaucoup d'évolution dans leur pratique d'élevage selon leurs questionnaires, une dégradation aussi forte du titrage en IgG sanguin devrait se traduire par l'apparition de plus de diarrhées dans ces élevages, ce qui n'est pas le cas. On peut donc suspecter que cette diminution ne soit pas vraiment représentative de la situation générale, mais que celle-ci soit imputée à un trop faible nombre de prélèvements de veau témoins reçus pour être représentatif de la situation régionale des veaux sains et ainsi engendrer une sous-estimation du taux moyen d'IgG des veaux sains.

4.2.3 Culture, dénombrement et typage des *E. coli*

4.2.3.1 Isolement de la bactérie et typage

Au sein de notre étude, la bactérie *E. coli* a été isolée chez l'ensemble des veaux exceptés 2 veaux malades. Cette bactérie a donc été isolée chez 100 % des veaux témoins et chez 95,2 % des veaux malades. Ces résultats peuvent paraître très élevés, mais sont assez logiques, car *E. coli* est une espèce bactérienne commensale du tube digestif. Il est donc plus intéressant de comparer les souches bactériennes d'*E. coli* isolées dans les fèces des veaux sains et des veaux malades. En effet, on a pu observer que les veaux malades étaient plus fréquemment porteurs de souches d'*E. coli* possédant un des quatre gènes de virulence CS31A, F5, F17 ou F5-F41 que les veaux témoins. Cependant, face au nombre limité de prélèvements réalisés, nous n'avons pas pu mettre en évidence une réelle différence de portage pour chaque gène. Enfin, les gènes F5, F17 et F5-F41 étant très rarement isolés, nous n'avons pas pu étudier de potentiel profil de résistance particulier contrairement aux souches non typables et CS31A. Nous nous sommes donc principalement contentés de calculer leur pourcentage d'isolement respectifs chez les veaux. Ces pourcentages observés sont assez proches de ceux mesurés par Lacroute (2014) pour l'ensemble des gènes de virulence. De même dans leurs travaux, Cho et al. (2013) rapportent des taux d'isolement de souches portant le gène F5 anciennement appelé K99+ de 4,0 % chez les veaux malades et de 0

% chez les veaux sains contre 3,8 % chez les veaux malades et 1,1 % chez les veaux sains pour notre étude.

4.2.3.2 Dénombrement

On remarque de très fortes disparités sur la quantité d'*E. coli* calculée d'un prélèvement à un autre que ce soit dans le lot des veaux malades ou dans celui des veaux sains avec des différences pouvant être d'un facteur 10^4 . Les résultats obtenus sont à nuancer, car plusieurs éléments n'ont pas été pris en compte. En effet, les bactéries sont des organismes vivants qui se développent dans le temps plus ou moins rapidement en fonction des paramètres environnant tel que la température notamment. Bien que nous ayons demandé aux vétérinaires préleveurs de conserver les prélèvements réalisés au réfrigérateur avant de les faire parvenir au laboratoire et d'envoyer les prélèvements dans les meilleurs délais, nous n'avons pas recensé la durée d'acheminement au laboratoire ainsi que le mode de conservation de chaque prélèvement. Ainsi, les différences de concentration d'un prélèvement à l'autre sont à nuancer, car nous n'avons pas moyen de vérifier si la durée d'acheminement au laboratoire des prélèvements ainsi que le mode de conservation sont à l'origine d'un biais de confusion dans nos valeurs.

4.2.4 Antibiorésistance des souches isolées

En comparant nos valeurs obtenues avec celles de Lacroute (2014), on remarque que ses taux de résistance mesurés sont globalement identiques aux **nôtres mis à part pour les antibiotiques dits critiques où les pourcentages sont drastiquement plus bas dans notre étude**. L'absence de significativité pour la majorité des antibiotiques peut s'interpréter de deux façons, soit par un trop faible nombre de prélèvements au cours de notre étude ne nous permettant pas d'avoir une puissance statistique suffisante pour que les valeurs soient significativement différentes ; soit par une non-évolution des taux globaux de résistance pour ces molécules depuis dix ans. À l'inverse, la baisse drastique et significative des taux de résistance pour les antibiotiques critiques est sans doute à relier directement à la mise en place des plans EcoAntibios depuis 2012 qui présentaient pour objectif la baisse des résistances aux antibiotiques classés critiques. Notre étude tend à confirmer que ces plans ont été une réussite dans les clientèles étudiées.

Par ailleurs, nous avons aussi comparé nos valeurs avec celle du Résapath 2021 (Anses, 2021). Pour la majorité des antibiotiques, les résistances obtenues durant notre étude sont en deçà de celles répertoriées par le Résapath sauf pour les molécules critiques. Plusieurs éléments peuvent permettre d'expliquer cela. En effet, le Résapath récolte de manière passive les données de l'ensemble des prélèvements du territoire participant au programme. Or un biais de sélection existe. En effet, la majorité des prélèvements envoyés dans les laboratoires proviennent de veaux malades, car les analyses ayant un coût financier, faire des tests sur des veaux en bonne santé ne présente pas d'intérêt. On peut donc penser qu'il y a une surestimation des taux de résistance mesurés par le Résapath par rapport à ceux de notre étude pour laquelle la moitié des prélèvements proviennent de veaux sains. De plus, un second biais peut être lié à l'âge des veaux prélevés. En effet, durant notre étude, nous n'avons gardé que les prélèvements des veaux ayant moins de dix jours, tandis que le Résapath, lui, ne fixe pas de limite d'âge particulière et tient compte de résultats provenant de veaux ayant plusieurs mois. Ces veaux ont donc plus de chance d'avoir déjà été en contact avec des antibiotiques favorisant l'existence de résistance à certaines de ces molécules conduisant encore une fois à une surestimation des taux.

Conclusion

Contrairement à l'étude de ma consœur réalisée en 2013 effectuant un état des lieux sur l'ensemble des agents pathogènes à l'origine d'entérites néonatales dans l'Allier, nous nous sommes focalisés plus précisément sur le rôle de la bactérie *Escherichia coli* lors de telles atteintes digestives notamment du fait de sa capacité à développer et acquérir des résistances aux différents antibiotiques utilisés en médecine vétérinaire, enjeu sanitaire numéro un de nos jours.

L'état des lieux des taux de résistance aux principaux antibiotiques vétérinaires des *Escherichia coli* isolées durant notre étude témoigne d'une réelle prise de conscience de la part des vétérinaires, mais surtout des éleveurs de l'Allier quant à la nécessité de changer leurs méthodes de traitement des maladies et notamment les entérites néonatales. En effet, depuis la première étude menée par Mlle Lacroute en 2013, les taux de résistance aux antibiotiques n'ont pas augmenté et ont même fortement diminué pour certaines molécules telles que les antibiotiques définis comme « critiques » selon les plans EcoAntibio entrés en vigueur en 2012 puis en 2017 avec une baisse allant jusqu'à 8 % pour les fluoroquinolones et les céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations. Cette évolution des mentalités s'est également ressentie d'une part directement au niveau des prélèvements effectués, car il a été, contrairement à l'étude de 2013, plus difficile de trouver des élevages à intégrer dans le lot « malades » du fait d'une baisse de la morbidité des entérites néonatales. Et d'autre part, dans les réponses aux questionnaires des éleveurs qui rapportaient pour la plupart avoir modifié leurs pratiques durant ces dix dernières années notamment en ayant plus recours à la vaccination, à la complémentation des mères en oligo-éléments et en apportant une attention particulière à la prise colostrale des veaux durant leurs six premières heures de vie. Les analyses sanguines effectuées en témoignent avec une augmentation d'environ 1,25 g/L du taux moyen d'IgG sériques. De plus, certains éleveurs sont même allés plus loin en ayant recours à des médecines alternatives telles que la phytothérapie ou encore l'homéopathie afin de limiter leur consommation d'antibiotiques. Bien que l'efficacité de ces traitements alternatifs ne soit pas prouvée, il serait intéressant d'étudier plus précisément leurs mécanismes d'action dans le futur afin de potentiellement étoffer notre panel de traitement et de ne plus baser notre thérapeutique antibactérienne uniquement sur les antibiotiques.

Enfin, nous avons aussi pu constater que chez *Escherichia coli*, la présence de certains gènes de virulence et certains gènes de résistance semblaient être liée. En effet, au cours de notre étude, nous avons remarqué que plus de 90 % des *E. coli* porteurs du gène de virulence CS31A présentaient des résistances à l'amoxicilline, à la streptomycine et aux tétracyclines. Ainsi, il pourrait être intéressant de rechercher chez ces bactéries l'existence d'un matériel génétique tel qu'un plasmide qui porterait ces différents gènes et qui serait à l'origine de leurs disséminations dans l'environnement.

Liste des références bibliographiques

- ABDOU, H., MARICHATOU, H., BECKERS, J.-F., *et al.* (2012) Physiologie de la production et composition chimique du colostrum des grands mammifères domestiques. *Annales de Médecine Vétérinaire* vol. 156, p. 87-98.
- ABEBE, R., WOSSENE, A. (2008) Epidemiology of Eimeria infections in calves in Addis Ababa and Debre Zeit dairy farms, Ethiopia. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* vol. 6, n° 1, p. 24-30.
- ABRAHAM, E.P., CHAIN, E. (1940) An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. *Nature* vol. 146, n° 3713, p. 837-837. [<https://doi.org/10.1038/146837a0>]
- AL MAWLY, J., GRINBERG, A., PRATTLE, D., *et al.* (2015) Risk factors for neonatal calf diarrhoea and enteropathogen shedding in New Zealand dairy farms. *The Veterinary Journal* vol. 203, n° 2, p. 155-160. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.01.010>]
- ALLOCATI, N., MASULLI, M., ALEXEYEV, M., *et al.* (2013) Escherichia coli in Europe: An Overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health* vol. 10, n° 12, p. 6235-6254. [<https://doi.org/10.3390/ijerph10126235>]
- ANGEL, J., FRANCO, M.A. (2021) Rotaviruses (Reoviridae). In Dennis Bamford, H., Zuckerman, M. (Éd.), *Encyclopedia of Virology*, 4th Edition Amsterdam. Elsevier, p. 789-796. [<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.21279-X>]
- ANSES (2022) Suivi des ventes de médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques en France en 2021. In Anses. [<https://www.anses.fr/fr/system/files/ANMV-Ra-Antibiotiques2021.pdf>] (consulté le 25/10/2023).
- ANSES (2021) Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. In Anses. [<https://sites.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2020.pdf>] (consulté le 09/11/2022).
- ANSES (2020) Réseau d'épidémiosurveillance de l'antibiorésistance des bactéries pathogènes animales. In Anses. [<https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ra-Resapath2019.pdf>] (consulté le 09/11/2022).
- ANSES (2018) État des lieux des alternatives aux antibiotiques en vue de diminuer leur usage en élevage. Élaboration d'une méthode d'évaluation des publications scientifiques et résultats. In Anses. [<https://www.anses.fr/fr/system/files/ALAN2013SA0122Ra.pdf>] (consulté le 25/10/2023).
- ANSES (2014) Évaluation des risques d'émergence d'antibiorésistances liées aux modes d'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la santé animale. In Anses. [<https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2011sa0071Ra.pdf>] (consulté le 25/10/2023).
- AYRLE, H., MEVISSIN, M., KASKE, M., *et al.* (2016) Medicinal plants – prophylactic and therapeutic options for gastrointestinal and respiratory diseases in calves and piglets? A systematic review. *BMC Veterinary Research* vol. 12, n° 1, p. 89-120. [<https://doi.org/10.1186/s12917-016-0714-8>]
- BADAU, E. (2021) A One Health perspective on the issue of the antibiotic resistance. *Parasite* vol. 28, p. 16-30. [<https://doi.org/10.1051/parasite/2021006>]
- BASHAHUN, G.M., AMINA, A., JIMMA UNIVERSITY, COLLEGE OF AGRICULTURE AND VETERINARY MEDICINE. SCHOOL OF VETERINARY MEDICINE, JIMMA, P. O. BOX 307, ETHIOPIA. (2017) Colibacillosis in calves: A review of literature. *Journal of Animal Science and Veterinary Medicine* vol. 2, n° 3, p. 62-71. [<https://doi.org/10.31248/JASVM2017.041>]
- BENDALI, F. (2008a) La préparation au vêlage. In Institut de l'élevage, *Maladie des bovins*, 4ème édition. Paris, Edition France Agricole, p. 749-750.
- BENDALI, F. (2008b) Le vêlage proprement dit. In Institut de l'élevage, *Maladies des bovins*, 4ème édition. Paris, Editions France Agricole, p. 751-753.
- BENDALI, F., SANAA, M., BICHET, H., *et al.* (1999) Risk factors associated with diarrhoea in newborn calves. *Veterinary Research* vol. 30, n° 5, p. 509-522.

- BENGTSSON, B., GREKO, C. (2014) Antibiotic resistance—consequences for animal health, welfare, and food production. *Upsala Journal of Medical Sciences* vol. 119, n° 2, p. 96-102. [https://doi.org/10.3109/03009734.2014.901445]
- BERCHTOLD, J. (2009) Treatment of Calf Diarrhea: Intravenous Fluid Therapy. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 25, n° 1, p. 73-99. [https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.10.001]
- BEUGNET, F., GUILLOT, J. (2008) La cryptosporidiose. In *Maladie des bovins*, 4ème édition. Paris, Editions France Agricole, p. 136-137.
- BIALVAEI, A.Z., SAMADI KAFIL, H. (2015) Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Current Medical Research and Opinion* vol. 31, n° 4, p. 707-721. [https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1018989]
- BICALHO, M.L.S., MACHADO, V.S., NYDAM, D.V., *et al.* (2012) Evaluation of oral administration of bacteriophages to neonatal calves: Phage survival and impact on fecal *Escherichia coli*. *Livestock Science* vol. 144, n° 3, p. 294-299. [https://doi.org/10.1016/j.livsci.2011.12.007]
- BOIREAU BOURÉLY, C. (2019) Antibiorésistance en santé animale en France : caractérisation à des fins d'évaluation et de lutte et mises en perspective dans un contexte One Health. Thèse de médecine vétérinaire. École nationale vétérinaire de Lyon.
- BOULANT, E., DAVIN-REGLI, A., PAGÈS, J.-M., *et al.* (2020) Les pompes d'efflux, mécanisme de résistance bactérien. *Revue Francophone des Laboratoires* vol. 2020, n° 519, p. 38-49. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30061-7]
- BOULOUIS (2017a) Genre *Escherichia*. Bactériologie systématique. Polycopié. Maisons-Alfort, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique bactériologie-Immunologie et Virologie.
- BOULOUIS (2017b) Genre *Salmonella*. Bactériologie systématique. Polycopié. Maisons-Alfort, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité pédagogique bactériologie-Immunologie et Virologie.
- BOUYAHYA, A., BAKRI, Y., ET-TOUYS, A., *et al.* (2017) Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*. [https://doi.org/10.1007/s10298-017-1118-z]
- BUSSIÉRAS, J., CHERMETTE, R. (2015) Coccidea. Les parasites d'importance vétérinaire, Biologie et éléments de diagnose., Service de Parasitologie Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort., Biologie et éléments de diagnose.
- CHENG, G., HAO, H., DAI, M., *et al.* (2013) Antibacterial action of quinolones: From target to network. *European Journal of Medicinal Chemistry* vol. 66, p. 555-562. [https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.057]
- CHERKAoui, A., EMONET, S., RENZI, G., *et al.* (2014) Bétalactamases à spectre étendu et carbapénémases chez les Enterobacteriaceae. *Revue Médicale Suisse* n° 450, p. 2142-2148.
- CHO, Y., YOON, K.-J. (2014) An overview of calf diarrhea - infectious etiology, diagnosis, and intervention. *Journal of Veterinary Science* vol. 15, n° 1. [https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.1.1]
- CHO, Y.-I., HAN, J.-I., WANG, C., *et al.* (2013) Case-control study of microbiological etiology associated with calf diarrhea. *Veterinary Microbiology* vol. 166, n° 3-4, p. 375-385. [https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.07.001]
- CHO, Y.-I., SUN, D., COOPER, V., *et al.* (2012) Evaluation of a commercial rapid test kit for detecting bovine enteric pathogens in feces. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 24, n° 3, p. 559-562. [https://doi.org/10.1177/1040638712440997]
- CLARK, M.A. (1993) Bovine coronavirus. *British Veterinary Journal* vol. 149, n° 1, p. 51-70. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935(05)80210-6]
- COLE, G.B., BATEMAN, T.J., MORAES, T.F. (2021) The surface lipoproteins of gram-negative bacteria: Protectors and foragers in harsh environments. *Journal of Biological Chemistry* vol. 296, p. 100147. [https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008745]
- COLINA, S.E., SERENA, M.S., ECHEVERRÍA, M.G., *et al.* (2021) Clinical and molecular aspects of veterinary coronaviruses. *Virus Research* vol. 297, p. 198382. [https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198382]

- CONSTABLE, P.D. (2009) Treatment of Calf Diarrhea: Antimicrobial and Ancillary Treatments. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 25, n° 1, p. 101-120. [https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.10.012]
- CONSTABLE, P.D. (2004) Antimicrobial Use in the Treatment of Calf Diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 18, n° 1, p. 8-17. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb00129.x]
- CONSTABLE, P.D., TREFZ, F.M., SEN, I., *et al.* (2021) Intravenous and Oral Fluid Therapy in Neonatal Calves With Diarrhea or Sepsis and in Adult Cattle. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 7, p. 603358. [https://doi.org/10.3389/fvets.2020.603358]
- CONSTABLE, P.D., WALKER, P.G., MORIN, D.E., *et al.* (1998) Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 212, n° 7, p. 991-996.
- COSTA, A., GOI, A., PENASA, M., *et al.* (2021) Variation of immunoglobulins G, A, and M and bovine serum albumin concentration in Holstein cow colostrum. *Animal* vol. 15, n° 7, p. 100299. [https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100299]
- DAFALE, N.A., SRIVASTAVA, S., PUROHIT, H.J. (2020) Zoonosis: An Emerging Link to Antibiotic Resistance Under « One Health Approach ». *Indian Journal of Microbiology* vol. 60, n° 2, p. 139-152. [https://doi.org/10.1007/s12088-020-00860-z]
- DAVID, V., BEAUGRAND, F., GAY, E., *et al.* (2019) Evolution de l'usage des antibiotiques en filières bovines : état d'avancement et perspectives. *INRA Productions Animales* vol. 32, n° 2, p. 291-304.
- DEBAERE, O. (2016) Ecoantibio : premier plan de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire (2012-2016). *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* vol. 169, n° 3, p. 186-189. [https://doi.org/10.4267/2042/61876]
- DHAMA, K., CHAUHAN, R.S., MAHENDRAN, M., *et al.* (2009) Rotavirus diarrhea in bovines and other domestic animals. *Veterinary Research Communications* vol. 33, n° 1, p. 1-23. [https://doi.org/10.1007/s11259-008-9070-x]
- DI MARTINO, B., DI PROFIO, F., MARTELLA, V., *et al.* (2011) Evidence for recombination in neboviruses. *Veterinary Microbiology* vol. 153, n° 3-4, p. 367-372. [https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.05.034]
- DILLANE, P., KRUMP, L., KENNEDY, E., *et al.* (2020) Determining the predictive capability of a Clinical Assessment Scoring Chart to differentiate severity of the clinical consequences of neonatal calf diarrhea relative to gold-standard blood gas analysis. *PLoS One* vol. 15, n° 4, p. e0230708. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230708]
- DONG, H., ZHAO, Q., HAN, H., *et al.* (2012) Prevalence of Coccidial Infection in Dairy Cattle in Shanghai, China. *Journal of Parasitology* vol. 98, n° 5, p. 963-966. [https://doi.org/10.1645/GE-2966.1]
- DORDAIN, C. (2016) Apports de la phytothérapie chez les bovins. *Le Point Vétérinaire, Expert rural* vol. 47, n° Spécial Soigner autrement : trouver l'équilibre pour produire mieux, p. 68-74.
- DORÉ, V., FOSTER, D.M., RU, H., *et al.* (2019) Comparison of oral, intravenous, and subcutaneous fluid therapy for resuscitation of calves with diarrhea. *Journal of Dairy Science* vol. 102, n° 12, p. 11337-11348. [https://doi.org/10.3168/jds.2019-16970]
- DUBLANCHET, A., PATEY, O. (2011) La phagothérapie : passé et avenir (faits nouveaux et procédure[s] pour une réhabilitation). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* vol. 26, n° 4, p. 165-175. [https://doi.org/10.1016/j.immbio.2011.06.001]
- DUBREUIL, J.D., ISAACSON, R.E., SCHIFFERLI, D.M. (2016) Animal Enterotoxigenic *Escherichia coli*. *EcoSal Plus* vol. 7, n° 1. [https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0006-2016]
- DUCROT, C., FRIC, D., LALMANACH, A.-C., *et al.* (2018) Perspectives d'alternatives thérapeutiques antimicrobiennes aux antibiotiques en élevage. *INRA Productions Animales* vol. 30, n° 1, p. 77-88. [https://doi.org/10.20870/productions-animales.2017.30.1.2234]
- EHSAN, A. (2015) Water-borne transmission of Cryptosporidium and Giardia in Belgium and Bangladesh. Thèse de médecine vétérinaire. Merelbeke, Ghent University.
- FÀBREGA, A., MADURGA, S., GIRALT, E., *et al.* (2009) Mechanism of action of and resistance to quinolones: Mechanism of action of and resistance to quinolones. *Microbial Biotechnology* vol. 2, n° 1, p. 40-61. [https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2008.00063.x]

- FALZON, C.C., BALABANOVA, A. (2017) Phytotherapy. *Primary Care: Clinics in Office Practice* vol. 44, n° 2, p. 217-227. [<https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.02.001>]
- FOSTER, D.M., SMITH, G.W. (2009) Pathophysiology of Diarrhea in Calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 25, n° 1, p. 13-36. [<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.10.013>]
- FUNNELL, B.J., HILTON, W.M. (2016) Management and Prevention of Dystocia. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 32, n° 2, p. 511-522. [<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2016.01.016>]
- GAILLARD-LARDY, C., VERSLUYS, S. (2020) Lutte contre l'antibiorésistance en élevage : mécanismes, enjeux et limites. *Le Point Vétérinaire, Expert rural* n° 406, p. 66-71.
- GAMSJÄGER, L., ELSOHABY, I., PEARSON, J.M., *et al.* (2020) Assessment of Brix refractometry to estimate immunoglobulin G concentration in beef cow colostrum. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 4, p. 1662-1673. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15805>]
- GILLHUBER, J., RÜGAMER, D., PFISTER, K., *et al.* (2014) Giardiasis and other enteropathogenic infections: a study on diarrhoeic calves in Southern Germany. *BMC Research Notes* vol. 7, n° 1, p. 112-121. [<https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-112>]
- GODDEN, S.M., LOMBARD, J.E., WOOLUMS, A.R. (2019) Colostrum Management for Dairy Calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 35, n° 3, p. 535-556. [<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.07.005>]
- GOMEZ, D.E., WEESE, J.S. (2017) Viral enteritis in calves. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 58, n° 12, p. 1267-1274.
- GULLIKSEN, S.M., JOR, E., LIE, K.I., *et al.* (2009) Enteropathogens and risk factors for diarrhea in Norwegian dairy calves. *Journal of Dairy Science* vol. 92, n° 10, p. 5057-5066. [<https://doi.org/10.3168/jds.2009-2080>]
- HABING, G., HARRIS, K., SCHUENEMANN, G.M., *et al.* (2017) Lactoferrin reduces mortality in preweaned calves with diarrhea. *Journal of Dairy Science* vol. 100, n° 5, p. 3940-3948. [<https://doi.org/10.3168/jds.2016-11969>]
- HELLER, M.C., CHIGERWE, M. (2018) Diagnosis and Treatment of Infectious Enteritis in Neonatal and Juvenile Ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 34, n° 1, p. 101-117. [<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.08.001>]
- HOET, A.E., SAIF, L.J. (2004) Bovine torovirus (Breda virus) revisited. *Animal Health Research Reviews* vol. 5, n° 2, p. 157-171. [<https://doi.org/10.1079/AHR200498>]
- HOLSCHBACH, C.L., PEEK, S.F. (2018) Salmonella in Dairy Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 34, n° 1, p. 133-154. [<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.10.005>]
- JARRIGE, N., CAZEAU, G., BOSQUET, G., *et al.* (2020) Effects of antimicrobial exposure on the antimicrobial resistance of *Escherichia coli* in the digestive flora of dairy calves. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 185, p. 105177. [<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105177>]
- JAUMAIN, R. (2020) Utilisation de la conjugaison bactérienne, associée à Crispr/Cas9 pour combattre les bactéries multi-résistantes. Thèse de sciences biologiques. Louvain-la-Neuve, Université catholique de Louvain.
- JEHL, F., CHABAUD, A., GRILLON, A. (2015) L'antibiogramme : diamètres ou CMI ? *Journal des Anti-infectieux* vol. 17, n° 4, p. 125-139. [<https://doi.org/10.1016/j.antinf.2015.08.003>]
- KASARI, T.R. (1999) Metabolic Acidosis In Calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 15, n° 3, p. 473-486. [[https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30159-6](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30159-6)]
- KESSLER, E.C., BRUCKMAIER, R.M., GROSS, J.J. (2020) Colostrum composition and immunoglobulin G content in dairy and dual-purpose cattle breeds. *Journal of Animal Science* vol. 98, n° 8, p. 1-6. [<https://doi.org/10.1093/jas/skaa237>]
- KRAUSE, K.M., SERIO, A.W., KANE, T.R., *et al.* (2016) Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* vol. 6, n° 6, p. 1-19. [<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>]
- LACROUTE, H. (2014) Résistance aux antibiotiques chez les colibacilles agents de colibacilloses chez le veau : contribution à une étude dans l'Allier entre 2011 et 2013. Thèse de médecine vétérinaire. École nationale vétérinaire d'Alfort.

- LARDY, C., ISSAUTIER, M.N. (2016) Cadre réglementaire d'utilisation des traitements alternatifs en élevage bovin. *Le Point Vétérinaire, Expert rural* vol. 47, n° Spécial Soigner autrement : trouver l'équilibre pour produire mieux, p. 46-50.
- LEE, S.-H., CHOI, E.W., KIM, D. (2020) Relationship between the values of blood parameters and physical status in Korean native calves with diarrhea. *Journal of Veterinary Science* vol. 21, n° 2, p. 1-11. [<https://doi.org/10.4142/jvs.2020.21.e17>]
- LEKUNBERRI, I., SUBIRATS, J., BORREGO, C.M., *et al.* (2017) Exploring the contribution of bacteriophages to antibiotic resistance. *Environmental Pollution* vol. 220, p. 981-984. [<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.11.059>]
- LERMINIAUX, N.A., CAMERON, A.D.S. (2019) Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology* vol. 65, n° 1, p. 34-44. [<https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0275>]
- LOMBARD, J.E., GARRY, F.B., TOMLINSON, S.M., *et al.* (2007) Impacts of Dystocia on Health and Survival of Dairy Calves. *Journal of Dairy Science* vol. 90, n° 4, p. 1751-1760. [<https://doi.org/10.3168/jds.2006-295>]
- LOPONTE, R., PAGNINI, U., IOVANE, G., *et al.* (2021) Phage Therapy in Veterinary Medicine. *Antibiotics* vol. 10, n° 4, p. 421. [<https://doi.org/10.3390/antibiotics10040421>]
- LORENZ, I. (2009) d-Lactic acidosis in calves. *The Veterinary Journal* vol. 179, n° 2, p. 197-203. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.08.028>]
- LORENZ, I., GENTILE, A. (2014) d-Lactic Acidosis in Neonatal Ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 30, n° 2, p. 317-331. [<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2014.03.004>]
- LUKASZCZYK, M., PRADHAN, B., REMAUT, H. (2019) The Biosynthesis and Structures of Bacterial Pili. In Kuhn, A. (Éd.), *Bacterial Cell Walls and Membranes, Subcellular Biochemistry*. Cham, Springer International Publishing, p. 369-413. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-18768-2_12]
- MAHIZAN, N.A., YANG, S.-K., MOO, C.-L., *et al.* (2019) Terpene Derivatives as a Potential Agent against Antimicrobial Resistance (AMR) Pathogens. *Molecules* vol. 24, n° 14, p. 2631. [<https://doi.org/10.3390/molecules24142631>]
- MARTIN, C.C., BACCILI, C.C., AVILA-CAMPOS, M.J., *et al.* (2021) Effect of prophylactic use of tulathromycin on gut bacterial populations, inflammatory profile and diarrhea in newborn Holstein calves. *Research in Veterinary Science* vol. 136, p. 268-276. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.02.026>]
- MAUVISSEAU, T. (2016) Le phytogramme : un nouvel outil utilisable en élevage. *Le Point Vétérinaire, Expert rural* vol. 47, n° Spécial Soigner autrement : trouver l'équilibre pour produire mieux, p. 76-83.
- MCEWEN, S.A., COLLIGNON, P.J. (2018) Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology Spectrum* vol. 6, n° 2, p. 1-26. [<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017>]
- MEBUS, C.A., STAIR, E.L., RHODES, M.B., *et al.* (1973) Pathology of Neonatal Calf Diarrhea Induced by a Coronavirus-like Agent. *Veterinary Pathology* vol. 10, n° 1, p. 45-64.
- MEBUS, C.A., UNDERDAHL, N.R., RHODES, M.B., *et al.* (1969) Calf Diarrhea (Scours): Reproduced with a Virus from a Field Outbreak. *Bulletin of the Agricultural Experiment Station of Nebraska* n° 233, p. 1-16.
- MÉNARD, J.L., CAPDEVILLE, J. (2008) L'hygiène et l'ambiance dans les bâtiments. In Institut de l'élevage, *Maladies des bovins*, 4ème édition. Paris, Editions France Agricole, p. 743-747.
- MILLEMANN, Y. (2008) Les salmonelloses. In Institut de l'élevage, *Maladies des bovins*, 4ème édition. Paris, Editions France Agricole, p. 56-65.
- MILLEMANN, Y., BELBIS, G. (2011) Actualités sur les viroses digestives du veau. *Le Point Vétérinaire, Expert rural* vol. 42, n° Spécial Maladies infectieuses des ruminants, p. 14-21.
- MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE DE L'AGROALIMENTAIRE ET DE LA FORÊT (2022) ECOANTIBIO² Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire 2017-2021. [<https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2021>] (consulté le 08/04/2021).

- MOHLER, V.L., IZZO, M.M., HOUSE, J.K. (2009) Salmonella in Calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 25, n° 1, p. 37-54. [https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.10.009]
- MUCCIO, J.L., GROOMS, D.L., MANSFIELD, L.S., *et al.* (2004) Evaluation of two rapid assays for detecting *Cryptosporidium parvum* in calf feces. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 225, n° 7, p. 1090-1092. [https://doi.org/10.2460/javma.2004.225.1090]
- MUKTAR, Y., GEZHAGNE, M., TESFAYE, B., *et al.* (2015) A review on major bacterail causes of calf diarrhea and its diagnostic method. *Journal of Veterinary Medecine and Animal Health* vol. 7, n° 5, p. 173-185.
- MUNITA, J.M., ARIAS, C.A. (2016) Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum* vol. 4, n° 2. [https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015]
- MUYLAERT, A., MAINIL, J.G. (2012) Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». *Annales de Médecine Vétérinaire* vol. 156, p. 109-123.
- NAGY, B., FEKETE, P.Z. (2005) Enterotoxigenic *Escherichia coli* in veterinary medicine. *International Journal of Medical Microbiology* vol. 295, n° 6-7, p. 443-454. [https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2005.07.003]
- NATARO, J.P., KAPER, J.B. (1998) Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clinical Microbiology Reviews* vol. 11, n° 1, p. 142-201. [https://doi.org/10.1128/CMR.11.1.142]
- NAYLOR, J.M. (1989) A retrospective study of the relationship between clinical signs and severity of acidosis in diarrheic calves. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 30, n° 7, p. 577-580.
- OMOLE, O.O., NAPPERT, G., NAYLOR, J.M., *et al.* (2001) Both L- and D-Lactate Contribute to Metabolic Acidosis in Diarrheic Calves. *The Journal of Nutrition* vol. 131, n° 8, p. 2128-2131. [https://doi.org/10.1093/jn/131.8.2128]
- OTTO, P.H., CLARKE, I.N., LAMBDEN, P.R., *et al.* (2011) Infection of Calves with Bovine Norovirus GIII.1 Strain Jena Virus: an Experimental Model To Study the Pathogenesis of Norovirus Infection. *Journal of Virology* vol. 85, n° 22, p. 12013-12021. [https://doi.org/10.1128/JVI.05342-11]
- PEMPEK, J.A., HOLDER, E., PROUDFOOT, K.L., *et al.* (2018) Short communication: Investigation of antibiotic alternatives to improve health and growth of veal calves. *Journal of Dairy Science* vol. 101, n° 5, p. 4473-4478. [https://doi.org/10.3168/jds.2017-14055]
- PHILIPP, H., SCHMIDT, H., DÜRING, F., *et al.* (2003) Efficacy of Meloxicam (Metacam®) as Adjunct to a Basic Therapy for the Treatment of Diarrhoea in Calves. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 44, n° Suppl 1, p. 95. [https://doi.org/10.1186/1751-0147-44-S1-P95]
- QUILLET, J.-M., ASSIE, S., DE BEAULNY, M., *et al.* (2006) Agents pathogènes mis en évidence chez des veaux lors de gastro-entérites néonatales dans les troupeaux bovins de Vendée. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* n° 1, p. 37-43. [https://doi.org/10.4267/2042/47810]
- RAJAEERAD, A., GHORBANI, G.R., KHORVASH, M., *et al.* (2020) Impact of a Ration Negative in Dietary Cation–Anion Difference and Varying Calcium Supply Fed before Calving on Colostrum Quality of the Dams and Health Status and Growth Performance of the Calves. *Animals* vol. 10, n° 9, p. 1465-1482. [https://doi.org/10.3390/ani10091465]
- ROBIN, F., GIBOLD, L., BONNET, R. (2012) Résistances naturelles et acquises aux β -lactamines chez les entérobactéries : comment les identifier en pratique quotidienne ? *Revue Francophone des Laboratoires* vol. 2012, n° 445, p. 47-58. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71676-3]
- ROZEMA, E.A., STEPHENS, T.P., BACH, S.J., *et al.* (2009) Oral and Rectal Administration of Bacteriophages for Control of *Escherichia coli* O157:H7 in Feedlot Cattle. *Journal of Food Protection* vol. 72, n° 2, p. 241-250. [https://doi.org/10.4315/0362-028X-72.2.241]
- SANDERS, P., GRANIER, S., BLANC-GONNET, A., *et al.* (2012) Les Plans de Surveillance de l'Antibiorésistance en santé animale : le contexte européen et les évolutions récentes. *Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation* n° 53, p. 25-28.
- SANDERS, P., PERRIN-GUYOMARD, A., MOULIN, G. (2017) Évolution de l'utilisation des antibiotiques en production animale. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* vol. 52, n° 6, p. 301-311. [https://doi.org/10.1016/j.cnd.2017.06.002]

- SCHELCHER, F. (2008a) Les diarrhées du veau nouveau-né. *In* Institut de l'élevage, *Maladies des bovins*, 4ème édition. Paris, Editions France Agricole, p. 182-193.
- SCHELCHER, F. (2008b) L'infection par le virus BVD-MD. *In* Institut de l'élevage, *Maladies des bovins*, 4ème édition. Paris, Editions France Agricole, p. 16-29.
- SCHELCHER, F., GUILLOT, J. (2008) Les coccidioses. *In* Institut de l'élevage, *Maladies des bovins*, 4ème édition. Paris, Editions France Agricole, p. 132-135.
- SILVERLÅS, C., BJÖRKMAN, C., EGENVALL, A. (2009) Systematic review and meta-analyses of the effects of halofuginone against calf cryptosporidiosis. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 91, n° 2-4, p. 73-84. [<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.05.003>]
- SMITH, G.W. (2009) Treatment of Calf Diarrhea: Oral Fluid Therapy. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 25, n° 1, p. 55-72. [<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.10.006>]
- SMITH, G.W., BERCHTOLD, J. (2014) Fluid Therapy in Calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* vol. 30, n° 2, p. 409-427. [<https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2014.04.002>]
- SMULSKI, S., TURLEWICZ-PODBIELSKA, H., WYLANDOWSKA, A., *et al.* (2020) Non-antibiotic Possibilities in Prevention and Treatment of Calf Diarrhoea. *Journal of Veterinary Research* vol. 64, n° 1, p. 119-126. [<https://doi.org/10.2478/jvetres-2020-0002>]
- SOUAD, A. (2016) Enquête sur la prise en charge des dystocies chez la vache et leur impact sur la viabilité du nouveau-né et la santé de la mère au niveau de la wilaya de tiaret. Thèse de médecine vétérinaire. Damman, IBN Khaldoun-Tiaret.
- SUÁREZ, C., GUDIOL, F. (2009) Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* vol. 27, n° 2, p. 116-129. [<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.12.001>]
- SUZUKI, H. (2019) Rotavirus Replication: Gaps of Knowledge on Virus Entry and Morphogenesis. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* vol. 248, n° 4, p. 285-296. [<https://doi.org/10.1620/tjem.248.285>]
- TAMRAT, H., MEKONNEN, N., FEREDÉ, Y., *et al.* (2020) Epidemiological study on calf diarrhea and coccidiosis in dairy farms in Bahir Dar, North West Ethiopia. *Irish Veterinary Journal* vol. 73, p. 14-22. [<https://doi.org/10.1186/s13620-020-00168-w>]
- TORCHE, S. (2014) La fluidothérapie chez les jeunes veaux diarrhéiques. Thèse de médecine vétérinaire. Institut des Sciences Vétérinaires, Université Constantine 1.
- TURINI, L., MANTINO, A., TOZZI, B., *et al.* (2022) Effect of a Phytogenic Feed Additive in Preventing Calves' Diarrhea. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 9, p. 873194. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.873194>]
- UDDIN, T.M., CHAKRABORTY, A.J., KHUSRO, A., *et al.* (2021) Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health* vol. 14, n° 12, p. 1750-1766. [<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020>]
- UNIVERSITÉ DE PHARMACIE CONSTANTINE (2017) Génétique bactérienne. *In* *Pharma.blogspot*. [<http://4pharma.blogspot.com/2017/09/genetique-bacterienne.html>] (consulté le 06/03/2022).
- URBAN, D., CHEVANCE, A., MOULIN, G. (2020) Impact des plans EcoAntibio sur l'usage des antibiotiques en pratique rurale. *Le Point Vétérinaire, Expert rural* n° 406, p. 60-65.
- VÁZQUEZ-LASLOP, N., MANKIN, A.S. (2018) How Macrolide Antibiotics Work. *Trends in Biochemical Sciences* vol. 43, n° 9, p. 668-684. [<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.06.011>]
- VILLETAZ ROBICHAUD, M., PEARL, D.L., GODDEN, S.M., *et al.* (2017) Systematic early obstetrical assistance at calving: II. Effects on dairy heifer calf growth, health, and survival to weaning. *Journal of Dairy Science* vol. 100, n° 1, p. 703-712. [<https://doi.org/10.3168/jds.2016-11214>]
- VIU, M., QUÍLEZ, J., SÁNCHEZ-ACEDO, C., *et al.* (2000) Field trial on the therapeutic efficacy of paromomycin on natural *Cryptosporidium parvum* infections in lambs. *Veterinary Parasitology* vol. 90, n° 3, p. 163-170. [[https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(00\)00241-7](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(00)00241-7)]
- WARD, P.P., URIBE-LUNA, S., CONNEELY, O.M. (2002) Lactoferrin and host defense. *Biochemistry and Cell Biology* vol. 80, n° 1, p. 95-102. [<https://doi.org/10.1139/o01-214>]
- WINDEYER, M.C., LESLIE, K.E., GODDEN, S.M., *et al.* (2014) Factors associated with morbidity, mortality, and growth of dairy heifer calves up to 3 months of age. *Preventive Veterinary Medicine* vol. 113, n° 2, p. 231-240. [<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.10.019>]

- WOODE, G.N., BRIDGER, J.C. (1978) Isolation of Small Viruses Resembling Astroviruses and Caliciviruses from Acute Enteritis Of Calves. *Journal of Medical Microbiology* vol. 11, n° 4, p. 441-452. [<https://doi.org/10.1099/00222615-11-4-441>]
- ZAKERI, B., WRIGHT, G.D. (2008) Chemical biology of tetracycline antibiotics This paper is one of a selection of papers published in this Special Issue, entitled CSBMCB — Systems and Chemical Biology, and has undergone the Journal's usual peer review process. *Biochemistry and Cell Biology* vol. 86, n° 2, p. 124-136. [<https://doi.org/10.1139/O08-002>]

Annexes

FICHE DE COMMEMORATIFS VEAU

Étude Coli03/2020-21 – FICHE DE COMMEMORATIF POUR CHAQUE VEAU PRELEVE (SANG + FECES)

A ENVOYER par mail à : coli2020.gtv.allier@gmail.com

| | Préleveur | Résultats | Facturation |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Vétérinaire : Nom : <i>SOLU K</i> N° d'ordre du cabinet : <i>50298</i> Commune : <i>Dompre la Boche</i> Signature : <i>[Signature]</i> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Propriétaire : <i>GATC des Douas</i> N° EDE : <i>03079010</i> Adresse : <i>les Douas</i> Commune : <i>ANDRE</i> Code postal : <i>03220</i> N° tél. : | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Autres : BOEHRINGER GTV03 GDS03 ENVA | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

PRÉLEVÉ LE : *19/02/21* (FÈCES) *19/02/21* (SANG)

VEAU : MALADE TÉMOIN

NUMÉRO DU VEAU : *1056* AGE : *2 jours* SEXE : *M*

MÈRE

NUMÉRO DE LA VACHE : *6575* AGE : *Sans*

DATE DU VÊLAGE : *17/02/21* Heure du Vêlage :

CONDITIONS DE VÊLAGE : Facile Césarienne Difficile
sans assistance

VACCINATION CONTRE LES ENTÉRITES NÉONATALES : OUI NON
 nom du vaccin :

DÉPARASITAGE AVANT VÊLAGE : OUI NON

COMPLÉMENTATION OLIGOC AVANT VÊLAGE : OUI NON

COLOSTRUM : De la mère D'une autre vache

Du commerce (préciser :) Ne sait pas

DÉLAI DE LA PRISE COLOSTRALE : <6h + de 6h

Modalités :

Tétée non surveillée

Tétée surveillée pendant au moins 15 mn

Traite manuelle et biberon ou drenchage

Annexe 1 : Exemple de fiche commémorative veau remplie par les vétérinaires

Questionnaire éleveur :

Identification de l'élevage :

| | |
|---|---------------------------|
| Nom : | Nombre de vêlages / an : |
| Adresse : | % de troubles néonataux : |
| N° de cheptel : | - % diarrhée : |
| Nom du vétérinaire traitant : | - % autres pathologies : |
| Nom du vétérinaire sanitaire si différent : | % mortalité avant J30 : |
| | % mortalité avant 1 an : |

1) Avez-vous participé à l'étude réalisée en 2011-2012 par le GTV de l'Allier concernant les résistances aux antibiotiques des germes entraînant des diarrhées chez les veaux ?

- Oui
- Non
- Ne se souvient plus

1.1) Vous souvenez-vous d'avoir déjà discuté de ce sujet avec votre vétérinaire lors de la Visite sanitaire bovine de 2016 ?

- Oui
- Non

2) À la suite de cette étude avez-vous apporté des modifications dans votre gestion d'élevage, notamment lors de la préparation au vêlage des mères ?

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

2.1) Si réponse oui à 2) : Quelles modifications avez-vous apportées ?

- 1- Vaccination systématique des mères dans le mois précédant le vêlage
Quel(s) vaccin(s) utilisez-vous :
- 2- Surveillance accrue de la prise colostrale des veaux
- 3- Traite des mères et distribution du colostrum dans les 4h suivant la naissance
- 4- Appel du vétérinaire dès le premier cas de diarrhée de veau
- 5- Modification de la ration des vaches en préparation au vêlage
- 6- Contrôle et complémentation spécifique en oligo-éléments (Sé-I-Cu-Zn)
- 7- Gestion raisonnée du déparasitage avant le vêlage

- 8- En particulier la grande douve plus d'un mois avant le vêlage
- 9- Gestion des lots par date de vêlage
- 10- Autres (précisez) :

2.2) Réalisez-vous déjà certains de ces items avant cette étude ? (Notez les numéros des actions que vous faisiez déjà)

Numéro des items :

Vaccin(s) utilisé(s) :

2.3) Si oui à la question 2) : Avez-vous remarqué des bénéfices à la suite de ces modifications ?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

2.3.1) Si oui à la question 2.3), quels bénéfices avez-vous observés ?

- Diminution de la morbidité (nombre de veaux malades dans la saison)
- En particulier en pathologie néonatale
- Pour les autres pathologies du veau plus âgé (coccidiose, troubles respiratoires, ...)
- Diminution de la mortalité des veaux
- Amélioration de la croissance
- Meilleur état des mères
- Autres (précisez) :

2.3.2) Si non à la question 2.3), avez-vous des commentaires ?

2.4) si non à la question 2) : pourquoi n'avez-vous rien modifié ?

- Contrainte de temps
- Contrainte de main d'œuvre

- Trop cher
- Trop compliqué
- Pas persuadé de l'intérêt
- Autres (précisez)

3) A la suite de cette étude, avez-vous modifié votre manière d'utiliser les antibiotiques chez les veaux nouveau-nés durant leurs 2 premières semaines de vie ?

- Oui
- Non, je n'ai rien changé
- Ne se prononce pas

3.1) Si oui à la question 3, dans quel sens avez-vous effectué cette modification ?

- Diminution de l'utilisation des antibiotiques
- Augmentation de l'utilisation des antibiotiques
- Autres modifications (précisez) :

Dans quelle proportion avez-vous effectué ces changements ?

- Légère
- Modérée
- Forte
- Radicale

3.1.1) Si vous avez répondu à la question 3.1 : diminution de l'utilisation des antibiotiques, quelles sont les raisons qui vous y ont motivé ?

- Prise de conscience autour des risques de l'antibiorésistance engendrés par la pratique de l'antibioprévention
- Pour votre cheptel
- Pour la santé publique

- Recours à la vaccination des mères
- Meilleure gestion de la qualité du transfert colostral.
- Autres (précisez) :

3.2) Quel a été votre réaction lors de l'arrêt de l'utilisation des antibiotiques d'importance critique (céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} génération et fluoroquinolones) ?

- C'est une bonne chose
- Je m'en suis accommodé
- C'est une erreur

4) A la suite de cette étude, vous arrive-t-il d'utiliser des antibiotiques de manière préventive ?

Dès la naissance (antibioprévention) ?

- Oui
- Non
- Je ne faisais déjà pas d'antibioprévention
- Ne se prononce pas

En métaphylaxie ?

- Oui

% de veaux sur lesquels vous avez recours à la métaphylaxie :

- Non
- Ne se prononce pas

4.1) Si oui, pour quelles raisons ?

- Dès que j'arrête, les diarrhées reprennent
- Mon protocole fonctionne très bien comme ça, je ne veux pas risquer de le changer
- Autres (précisez) :

5) A la suite de cette étude, avez-vous réalisé des modifications au niveau de la prise colostrale des veaux ?

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

5.1) Si oui à la question 5, quelles modifications avez-vous effectuées ?

- Je vérifie que le veau tète bien sa mère dans ses six premières heures de vie.
- Dès que le veau est debout, je vérifie qu'il tète les mamelles de sa mère
- Dès que le veau naît, je traie le colostrum de sa mère et je le lui donne
- Dès que le veau naît, je traie le colostrum de sa mère, je vérifie sa qualité et le lui donne
- Si nécessaire, je le complète en fonction du besoin estimé
- Vérifiez-vous si le taux d'anticorps sanguins est suffisant sur un échantillonnage représentatif de veaux ?

Si non : Pourquoi ?

- Autres (précisez) :

5.1.1) Si oui à la question 5 : Avez-vous remarqué des bénéfices à la suite de ces modifications ?

- Oui
- Non
- Ne sait pas

5.1.1.1) Si oui à la question 5.1.1, quels bénéfices avez-vous observés ?

- Diminution de la morbidité (nombre de veaux malades dans la saison)
- Morbidité néonatale
- Morbidité avant 1 mois d'âge
- Morbidité avant 1 an d'âge
- Diminution de la mortalité des veaux
- Amélioration de la croissance

Autres (précisez) :

5.1.1.2) Si non à la question 5.1.1, avez-vous des commentaires ?

5.2) si non à la question 5 : pourquoi n'avez-vous rien modifié ?

Contrainte de temps

Trop compliqué

Autres (précisez) :

Merci beaucoup d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.

Annexe 2 : Questionnaire éleveur sur les pratiques d'élevages

Questionnaire vétérinaire :

1) Avez-vous participé à l'étude réalisée en 2011-2012 par Hélène Lacrôte et le GTV de l'Allier concernant les résistances aux antibiotiques des germes entraînant de diarrhées chez les veaux ?

- Oui
- Non
- Ne se souvient plus

2) Après cette étude avez-vous modifié votre manière de traiter les diarrhées néonatales chez le veau nouveau-né (moins de 2 semaines) ?

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

2.1) Notamment au niveau des antibiotiques ?

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

2.1.1) Si oui à la question 2.1, Quelles ont été ces modifications vis-à-vis des antibiotiques ?

- Diminution de leur utilisation
- Augmentation de leur utilisation
- Utilisation plus raisonnée

Lister les antibiotiques néonataux utilisés :

- Arrêt de l'administration d'antibiotiques par voie orale
- Utilisation d'une plus grande diversité d'antibiotique
- Autres (précisez) :

2.1.2) Au sujet des antibiotiques administrés par voie orale lors de diarrhées chez le veau, continuez-vous de les utiliser ?

- Oui
- Non
- Rarement
- Ne se prononce pas

Quelle est la proportion de vétérinaires dans le cabinet les utilisant :

2.1.2.1) Si vous utilisez des antibiotiques par voie orale, lesquels ?

2.1.2.2) Si vous n'en utilisez plus, prescrivez-vous autre chose en remplacement ?

2.1.2.3) Si vous avez répondu « rarement » à la question 2.1.2 :

- Vous les réservez à quelques cas particuliers ?

Quels AB sur quels cas ?

Pourcentage des cas de diarrhées où vous les utilisez :

- Ne se prononce pas

3) Si oui à la question 2.1, à la suite de vos changements de traitement, avez-vous remarqué une évolution des profils d'antibiogrammes que vous avez réalisés sur les diarrhées des veaux ?

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

3.1) Si oui à la question 3, de quelle manière ont-ils évolué ?

- Diminution du taux de résistance aux anciens antibiotiques utilisés
- Augmentation du taux de résistance aux anciens antibiotiques utilisés

- Diminution du taux de résistance aux nouveaux antibiotiques utilisés
- Augmentation du taux de résistance aux nouveaux antibiotiques utilisés
- Aucune variation constatée
- Ne sais pas
- Autre (précisez) :

4) Cette étude vous a-t-elle permis d'aborder de manière différente la prévention des diarrhées néonatales chez le veau notamment dans les conseils que vous apportez à vos éleveurs (vaccination, transfert d'immunité, préparation au vêlage) ?

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

4.1) Si oui à la question 4, sur quels conseils insistez-vous le plus auprès des éleveurs ?

- Vaccination des mères
- Qualité du colostrum et bonne distribution au veau
- Préparation au vêlage et ration adaptée pour la mise-bas
- Déparasitage raisonnée au moins 3 semaines avant vêlage
- Fréquence de paillage et de curage
- Autres (précisez) :

5) Avez-vous observé des résultats notables dans les élevages dans lesquels vous avez mis en place de nouvelles stratégies de gestion des diarrhées des veaux ?

- Oui, des résultats bénéfiques
- Oui, des résultats négatifs
- Non, je n'ai pas vu de changement

5.1) Si vous avez observé des résultats bénéfiques, lesquels ?

- Morbidité moindre dans l'élevage depuis la mise en place des mesures
 - Moindre morbidité des diarrhées
 - Moindre morbidité des autres pathologies néonatales
 - Moindre gravité des affections
 - Moindre morbidité pour les pathologies survenant après J30
- Moins de mortalité à cause des diarrhées
- Meilleure croissance des veaux dans les premiers mois de vie
- Meilleur état des mères autour du vêlage
- Autres (précisez) :

5.2) Si vous avez observé des résultats négatifs lesquels ?

6) Estimation de l'incidence des affections néonatales dans votre clientèle en 2020 :

(Pour cela, rechercher le nombre de naissances annuelles et estimer le nombre de veaux soignés, le plus précisément possible)

- % veaux atteints d'affections néonatales :

- % veaux atteints de diarrhées néonatales :

- % veaux diarrhéiques nécessitant l'intervention du vétérinaire :

En % du nombre total de veaux :

Ou en % du nombre de veaux diarrhéiques :

- % veaux atteints de septicémies néonatales :

- % veaux atteints d'affections néonatales autres que diarrhées ou septicémies :

Merci beaucoup d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.

Annexe 3 : Questionnaire vétérinaire de recensement des méthodes de traitement

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 |
|---------------------------|----------------|----------------|---------------------|-------------|---------------|----------------------|--------------|------------------------|---------|----------|--------|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Nom éleveur | Statut du veau | Fiche Commenté | Questionnaire élevé | Commentaire | Type de Coli | Dénombrement | Amoxicilline | Amoxicilline + acide c | Cefalex | Cefuroxi | Ceftri | Cefquin | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cathy Bernard | Ténoin | | | | 1)Non typable | 3,6*10 ⁷ | R161 | S1241 | S1241 | S1281 | S1301 | S1381 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Deuss Guillaume | Malade | X | X | | 2)F5 | 10 ⁸ | R161 | S1221 | S1241 | S1281 | S1311 | S1351 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EARL de Richembourg | Malade | X | | | 1)Non typable | >15*10 ¹⁰ | R161 | S1231 | S1231 | S1291 | S1331 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | S1211 | S1221 | S1291 | S1311 | S1351 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | S1231 | S1241 | S1291 | S1341 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EARL Letleche | Ténoin | X | X | | 1)Non typable | 5*10 ⁸ | S1251 | S1261 | S1211 | S1281 | S1341 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | S1251 | S1251 | S1281 | S1331 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | S1271 | S1251 | S1271 | S1381 | S1381 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EARL Milaveau | Ténoin | X | | | 1)CS31A | ? | R161 | S1211 | S1221 | S1251 | S1301 | S1341 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | S1221 | S1231 | S1291 | S1301 | S1351 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | S1261 | S1281 | S1291 | S1321 | S1371 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Guidoux Hubert | Ténoin | X | | | 1)Non typable | 1,3*10 ⁹ | S1251 | S1261 | S1231 | S1291 | S1331 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | S1231 | S1251 | S1271 | S1311 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Heod Delphine François | | | | | 3)FT7 | | S1231 | S1251 | S1221 | S1271 | S1311 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Martin Thierry | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Peutes Murielles | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sandier | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GAEC de la Prairie | Ténoin | X | | | 1)Non typable | 1,8*10 ⁸ | R161 | S1211 | S1221 | S1251 | S1301 | S1341 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | R161 | S1211 | S1221 | S1251 | S1291 | S1331 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | R161 | S1211 | S1261 | S1271 | S1321 | S1331 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GAEC de la Pinarde | Malade | X | | | 1)CS31A | 1,8*10 ⁷ | R161 | S1211 | S1211 | S1261 | S1321 | S1371 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | R161 | S1281 | S1221 | S1291 | S1321 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | S1241 | S1281 | S1231 | S1321 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EARL de Lourdy | Ténoin | X | X | | 1)Non typable | 2,8*10 ⁹ | R161 | S1281 | S1221 | S1271 | S1331 | S1351 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)CS31A | | R161 | S1281 | S1221 | S1271 | S1331 | S1351 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | S1221 | S1231 | S1271 | S1311 | S1341 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EARL des Colères | Ténoin | X | | | 1)Non typable | 3,1*10 ⁹ | R161 | S1231 | S1231 | S1271 | S1311 | S1341 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)CS31A | | R161 | S1231 | S1231 | S1271 | S1311 | S1341 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | S1241 | S1251 | S1231 | S1291 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EARL du plaik | Ténoin | X | X | | 1)Non typable | 2,2*10 ⁹ | R161 | S1221 | S1221 | S1231 | S1291 | S1311 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)CS31A | | R161 | S1221 | S1221 | S1231 | S1291 | S1311 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | R161 | S1221 | S1221 | S1231 | S1291 | S1311 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EARL du plaik | Ténoin | X | | | 1)Non typable | 4*10 ⁶ | R161 | S1271 | S1221 | S1251 | S1291 | S1341 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | R161 | S1271 | S1221 | S1251 | S1291 | S1341 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | R161 | S1271 | S1221 | S1251 | S1291 | S1341 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GAEC Mespiès | Ténoin | X | X | | 1)Non typable | 10 ⁸ | R161 | S1251 | S1271 | S1231 | S1351 | S1371 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | R161 | S1251 | S1271 | S1231 | S1351 | S1371 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | R161 | S1251 | S1271 | S1231 | S1351 | S1371 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EARL Petit Franck | Ténoin | X | X | | 1)Non typable | 3,2*10 ⁷ | R161 | S1261 | S1261 | S1291 | S1301 | S1341 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | R161 | S1261 | S1261 | S1291 | S1301 | S1341 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | R161 | S1261 | S1261 | S1291 | S1301 | S1341 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EARL Petit Franck | Ténoin | X | | | 1)Non typable | 2,3*10 ⁹ | R161 | S1281 | S1281 | S1271 | S1311 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | R161 | S1281 | S1281 | S1271 | S1311 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | R161 | S1281 | S1281 | S1271 | S1311 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GAEC des Pierres blanches | Malade | X | | | 1)Non typable | 1,7*10 ⁹ | R161 | S1231 | S1231 | S1231 | S1291 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | R161 | S1231 | S1231 | S1231 | S1291 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | R161 | S1231 | S1231 | S1231 | S1291 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GAEC des Pierres blanches | Ténoin | X | | | 1)CS31A | 1,9*10 ⁹ | R161 | S1231 | S1231 | S1231 | S1291 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | R161 | S1231 | S1231 | S1231 | S1291 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | R161 | S1231 | S1231 | S1231 | S1291 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GAEC Bvin | Malade | X | X | | 1)Non typable | 3,2*10 ⁹ | R161 | S1271 | S1231 | S1271 | S1331 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | R161 | S1271 | S1231 | S1271 | S1331 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)CS31A | | R161 | S1271 | S1231 | S1271 | S1331 | S1361 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GAEC Bvin | Malade | X | | | 1)Non typable | 2,9*10 ⁹ | R161 | S1221 | S1221 | S1241 | S1281 | S1321 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 2)Non typable | | R161 | S1221 | S1221 | S1241 | S1281 | S1321 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | 3)Non typable | | R161 | S1221 | S1221 | S1241 | S1281 | S1321 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Annexe 4 : Extrait de la table de données Excel pour la synthèse des résistances des différentes bactéries prélevées

ÉTUDE DES NIVEAUX D'ANTIBIORÉSISTANCE CHEZ LES COLIBACILLES AGENTS DE DIARRHÉES NÉONATALES CHEZ LE VEAU : ÉTAT DES LIEUX UNE DIZAINE D'ANNÉES APRÈS LA PREMIÈRE ÉTUDE RÉALISÉE DANS L'ALLIER ENTRE 2011 ET 2013

AUTEUR : QUÉVY Raphaël

RÉSUMÉ : Les entérites néonatales chez les bovins représentent un enjeu financier et sanitaire important pour les éleveurs. Leur origine est généralement multifactorielle et fait intervenir différents microorganismes tels que des bactéries (*Escherichia coli*), des virus (Coronavirus, Rotavirus) ou encore des parasites (*Cryptosporidium parvum*). Dans un contexte mondial où l'antibiorésistance est la problématique majeure de santé publique, notre étude vise à faire un état des lieux de l'évolution des résistances bactériennes et notamment chez *Escherichia coli* en prenant pour base les observations faites par Mlle Lacroute dans l'Allier de 2011 à 2013. Ainsi, durant les saisons de vêlages 2020-2021 et 2021-2022, des prélèvements de sang et de selles ont été réalisés, dans cette même région, sur 38 veaux malades et 40 veaux témoins de moins de 10 jours. Les prélèvements de selles ont été utilisés afin d'isoler une ou plusieurs colonies d'*Escherichia coli* pour en typer la souche et rechercher les éventuelles résistances aux différentes molécules antibiotiques utilisés couramment en médecine vétérinaire. Les échantillons de sang, quant à eux, ont servi à mesurer les taux d'immunoglobulines G présentes dans le sang des veaux afin de juger de l'efficacité du transfert colostral et de potentiellement permettre de faire une corrélation entre transfert colostral et le statut (malade ou témoin) du veau. Les taux de résistance aux antibiotiques calculés lors de notre étude sont pour la plupart similaires à ceux de l'étude de 2013, exceptés pour les taux de résistance aux antibiotiques critiques (fluoroquinolones et céphalosporine de 3^{ème} et 4^{ème} générations) en forte régression. Ce constat est particulièrement encourageant car il témoigne d'un fort recul des résistances à ces molécules, un des principaux objectifs des plan EcoAntibio 1 et 2 mis en place en 2012 et 2017. D'autre part, notre étude a révélé que la présence du gène de virulence CS31A chez *Escherichia coli* était presque systématiquement corrélée à la présence de gènes de résistance à l'amoxicilline, à la streptomycine et aux tétracyclines. Ceci pourrait s'expliquer par l'existence d'un plasmide bactérien porteur de ces gènes de résistance et de virulence. Une étude ultérieure visant à approfondir cette hypothèse pourrait se révéler intéressante.

MOTS CLÉS : DIARRHÉE NÉONATALE/ *Escherichia coli*/ TRANSFERT COLOSTRAL/ IMMUNITÉ/ FLUIDOTHÉRAPIE/ ANTIBIOTHÉRAPIE/ TRAITEMENTS ALTERNATIFS/ ANTIBIORÉSISTANCE/ ANTIBIOTIQUES CRITIQUES/ BOVIN/ ALLIER

JURY :

Président : Pr Matthias Kohlhauer
Directeur de thèse : Pr Yves Millemann
Examinatrice : Pr Bénédicte Grimard-Ballif

STUDY OF ANTIBIOTIC RESISTANCE LEVELS IN *E. COLI* AGENT OF NEONATAL DIARRHOEA IN CALVES : STATE OF PLAY TEN YEARS AFTER THE FIRST STUDY CARRIED OUT IN ALLIER BETWEEN 2011 AND 2013

AUTHOR: QUÉVY Raphaël

SUMMARY: Neonatal diarrhoea in cattle represents a main health and financial issue for breeders. Their origin is generally multifactorial, involving a variety of microorganisms such as bacteria (*Escherichia coli*), viruses (Coronavirus, Rotavirus) or parasites (*Cryptosporidium parvum*). In a global context where antibiotic resistance is a major public health issue, our study aims to make a state of the art of the evolution of bacterial resistance, particularly in *Escherichia coli*, based on observations made by Miss Lacroute in the Allier between 2011 and 2013. During the 2020-2021 and 2021-2022 calving seasons, blood and feces were sampled from 38 diarrheic calves and 40 control calves under 8 days of age in the same region. The fecal samples were used to isolate one or more *Escherichia coli* colonies for strain typing, and to test for resistance to the various antibiotic molecules normally used in veterinary medicine. Blood samples were used to measure levels of immunoglobulin G in the calves' blood, in order to assess the effectiveness of colostral transfer and potentially to correlate colostral transfer with the status (diarrheic or control) of the calf. Antibiotic resistance rates calculated in our study are for the most part similar to those of the 2013 study, with the exception of resistance rates to critical antibiotics (fluoroquinolones and 3rd and 4th generation cephalosporins), which have fallen sharply. This finding is particularly encouraging, as it testifies to a sharp decline in resistance to these molecules, one of the main objectives of the EcoAntibio 1 and 2 plans implemented in 2012 and 2017. Our study also revealed that the presence of the CS31A virulence gene in *Escherichia coli* was almost systematically correlated with the presence of resistance genes to amoxicillin, streptomycin and tetracyclines. This could be explained by the existence of a bacterial plasmid carrying these resistance and virulence genes. Further investigation of this hypothesis could prove interesting.

KEYWORDS: NEONATAL DIARRHOEA/ *Escherichia coli*/ COLOSTRUM TRANSFER/ IMMUNITY/ FLUIDOTHERAPY/ ANTIBIOTHERAPY/ ALTERNATIVE TREATMENT/ ANTIBIOTIC RESISTANCE/ CRITICAL ANTIBIOTICS/ BOVINE / ALLIER

JURY:

Chairperson: Pr Matthias Kohlhauer

Thesis Director: Pr Yves Millemann

Reviewer: Pr Bénédicte Grimard-Ballif