



HAL
open science

Développement d'un modèle expérimental de colibacillose septicémique chez le veau nouveau-né : application à l'étude de l'efficacité clinique du ceftiofur

Anouk Miro

► **To cite this version:**

Anouk Miro. Développement d'un modèle expérimental de colibacillose septicémique chez le veau nouveau-né : application à l'étude de l'efficacité clinique du ceftiofur. Médecine vétérinaire et santé animale. 2005. dumas-04572040

HAL Id: dumas-04572040

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04572040>

Submitted on 9 May 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.

DÉVELOPPEMENT D'UN MODÈLE EXPÉRIMENTAL DE COLIBACILLOSE SEPTICÉMIQUE CHEZ LE VEAU NOUVEAU-NÉ APPLICATION À L'ÉTUDE DE L'EFFICACITÉ CLINIQUE DU CEFTIOFUR

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2005
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Anouck MIRO

Née, le 30 mai 1979 à CROIX (Nord)

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur François SCHELCHER

JURY

PRESIDENT :

M. Henri DABERNAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. François SCHELCHER

M. Jean EUZEBY

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

NOM : MIRO

TITRE : Développement d'un modèle expérimental de colibacillose septicémique chez le veau nouveau-né. Application à l'étude de l'efficacité clinique du ceftiofur.

RESUME :

L'étude a porté sur 16 veaux, âgés de moins de 24 heures et privés de colostrum, inoculés par voie orale avec une souche septicémique d'*Escherichia coli*. Dans ces conditions, il a été possible d'induire une septicémie avec des manifestations cliniques apparaissant en quelques heures chez quatorze de ces veaux. Un système de score clinique a été utilisé pour évaluer la gravité clinique de la maladie, et la guérison des veaux. Le modèle a été appliqué à l'étude de l'activité clinique du ceftiofur.

L'expérimentation comportait un lot témoin (non traité) et un lot traité par injection quotidienne de 3 mg/kg de ceftiofur par voie intraveineuse, pendant trois jours sans aucun traitement adjuvant. La mortalité est significativement inférieure dans le groupe des veaux traités que dans le lot témoin. Les analyses bactériologiques (hémocultures et d'organes prélevés en post-mortem) ont révélé la présence de la souche inoculée chez 12 veaux. Des analyses biochimiques ont permis d'émettre des hypothèses pour un diagnostic biochimique. Les histologies n'ont révélé aucune lésion caractéristique.

Cette étude a permis de proposer un nouveau modèle de reproduction expérimentale de la septicémie colibacillaire des veaux destiné à l'évaluation de l'efficacité clinique d'un traitement antibiotique.

MOTS-CLES : veau – septicémie – colibacillose – ceftiofur – modèle expérimental

ENGLISH TITLE : Development of a experimental model of colibacillosis septicaemia of new-born calf.

ABSTRACT :

16 calves, less than one day old and colostrum deprived, were orally challenged with a septicaemic strain of *Escherichia coli*. In these conditions, 14 calves have developed clinical signs of septicaemia in few hours. A clinical sepsis score system was developed to evaluate the clinical gravity and the cure. The clinical efficacy of ceftiofur was evaluated.

Eight calves were retained as nonmedicated calves. The others were treated daily for three days, intravenously, with 3 mg/kg of ceftiofur. None other treatment was administered. Bacteriological analysis (blood cultures and bacteriological cultures from piece of organs sampled post-mortem) have revealed *E. coli* in 12 calves. Biochemical analysis have allowed hypothesis for a biochemical diagnosis. Histological analysis have not showed interesting lesions.

The study has allowed to propose a new model for experimental reproduction of the colibacillosis septicaemia and evaluation of clinical efficacy of a treatment.

KEY WORDS : calf – septicaemia – colibacillosis – ceftiofur – clinical model

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

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

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy-Pierre**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie - Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

PROFESSEUR ASSOCIE

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*

INGENIEUR DE RECHERCHES

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

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

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

MAÎTRE DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

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

MAÎTRE DE CONFERENCES CONTRACTUELS

M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie du bétail*
N. **DESMAIZIERES Louis-Marie**, *Clinique équine*
M. **LEON Olivier**, *Elevage et santé en productions avicoles et porcines*

MAÎTRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. **REYNOLDS Brice**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique des animaux de rente*
Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

PLAN

INTRODUCTION	p.7
PREMIERE PARTIE	p.8
I. SEPTICEMIE COLIBACILLAIRE DU VEAU NOUVEAU-NE	p. 8
I.1. épidémiologie	p. 8
I.2. étiologie	p.9
I.3. pathogénie	p.12
I.3.a. système immunitaire du veau nouveau-né	p.12
I.3.b. facteurs de virulence des souches septicémiques	p.16
I.4. clinique	p.19
I.5. lésions	p.20
I.6. diagnostic	p.21
I.6.a. diagnostic épidémiologique et clinique	p.21
I.6.b. diagnostic de laboratoire	p.27
I.6.c. diagnostic différentiel	p.29
I.7. traitement	p.32
I.7.a. antibiotique	p.32
I.7.b. rétablissement de l'équilibre hydro-électrique, lutte contre le choc, restauration du statut immunitaire	p.36
I.8. prévention	p.36
II. CEFTIOFUR	p.38
II.1. structures et propriétés physico-chimiques	p.38
II.2. mécanismes d'action et spectre d'activité	p.39
II.3. pharmacocinétique	p.41
II.4. toxicité	p.44
II.5. indications et utilisations actuelles	p.44
DEUXIEME PARTIE	p.46

I. MATERIEL ET METHODE	p.46
I.1. animaux	p.46
I.2. inoculum	p.46
I.3. ceftiofur	p.47
I.4. constitution des lots et contrôle des animaux à l'entrée	p.48
I.5. inoculation	p.50
I.6. surveillance clinique	p.50
I.7. modalités de traitement	p.52
I.8. analyses biochimiques et bactériologiques	p.52
I.9. méthode de mise en évidence d' E. coli à partir d'hémocultures et de morceaux d'organes	p.55
 II. RESULTATS	 p.56
II.1. clinique	p.56
II.2. bactériologies	p.61
II.3. résultats des galeries API	p.67
II.4. résultats des sérotypages des souches 078 et des PCR	p.68
II.5. histologie	p.68
II.6. analyses biochimiques	p.69
 III. DISCUSSION	 p.71
III.1. efficacité du traitement au ceftiofur	p.71
III.2. reproduction expérimentale de la septicémie	p.72
III.3. modèle expérimental	p.75
III.4. résultats bactériologiques	p.79
III.5. résultats des analyses biochimiques sanguines	p.81
 CONCLUSION	 p.82

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX

- n° 1. Antigènes d'*E. coli* : principales caractéristiques
- n° 2. Composition du lait, du sérum et du colostrum de vache en Ig (g/L)
- n° 3. Variations de la concentration en Ig dans le colostrum en fonction du temps
- n° 4. Variables utilisées pour la mise en place de modèle de prédiction de la septicémie chez les veaux
- n° 5. Score clinique lors de septicémie
- n° 6. Déséquilibres acido-basiques et mécanismes compensatoires
- n° 7. Concentrations sériques en électrolytes chez 10 veaux septicémiques
- n° 8. Diagnostic différentiel de la septicémie colibacillaire du veau
- n° 9. Posologie des antibiotiques utilisés dans le traitement des septicémies
- n° 10. Sérotypes d'*E. coli* isolés au LVD 71, fréquence des résistances à différents antibiotiques
- n° 11. Poids des veaux à leur arrivée
- n° 12. Valeurs des concentrations sériques en protéines totales des veaux à leur arrivée
- n° 13. Critères d'évaluation clinique et note attribuée
- n° 14. Valeurs mesurées et paramètres calculés lors de l'expérimentation
- n° 15. Délais inoculation-apparition des symptômes
- n° 16. Délais de récupération
- n° 17. Délais de guérison
- n° 18. Délais apparition des symptômes-mort
- n° 19. Récapitulatif des résultats des bactériologies – veaux traités
- n° 20. Résultats des analyses bactériologiques et des hémocultures – veaux non traités
- n° 21. Résultats des analyses bactériologiques et des hémocultures – veaux traités
- n° 22. Nombre d'hémocultures réalisées par veau
- n° 23. Récapitulatif des résultats des bactériologies – veaux non traités
- n° 24. Veaux non traités – valeurs des paramètres biochimiques à l'inoculation
- n° 25. Veaux traités – valeurs des paramètres biochimiques à l'inoculation et au moment de l'initiation du traitement
- n° 26. Eléments prédictifs de la septicémie choisis par différents auteurs

GRAPHIQUES

- n° 1. Répartition des délais d'apparition des signes cliniques
- n° 2. Test de survie
- n° 3a et b. Evolution de la note clinique
- n° 4a et b. Evolution de la température
- n° 5a et b. Evolution de l'appétit au relever
- n° 6a et b. Evolution du réflexe de succion
- n° 7a et b. Evolution de l'attitude générale
- n° 8a et b. Evolution de l'appétit
- n° 9a, b, c. Valeurs des concentrations en K⁺
- n° 10a, b, c. Valeurs des concentrations en Na⁺
- n° 11a, b, c. Valeurs des concentrations en Cl⁻
- n° 12a, b, c. Valeurs des TA
- n° 13a, b, c. Valeurs des EBec
- n° 14a, b, c. Valeurs des TCO₂
- n° 15a, b, c. Valeurs EBsg
- n° 16a, b, c. Valeurs des SID
- n° 17a, b, c. Valeurs des SIG
- n° 18a,b, c. Valeurs des Atot
- n° 19a, b, c. Valeurs du pH
- n° 20a, b, c. Valeurs des pCO₂
- n° 21a, b, c. Valeurs des concentrations en HCO₃
- n° 22. Délais inoculation/symptômes – veaux traités et non traités
- n° 23. Répartition des délais inoculation/symptômes

ANNEXES

- n° 1. Fiche technique de l'excenel® – DMV 2001
- n° 2. Descriptif du Néobion, lactoremplacé pour veaux
- n° 3. Protocole de préparation de l'inoculum
- n° 4. Protocole de réalisation des hémocultures et des analyses bactériologiques à partir des morceaux d'organes.
- n° 5. Matériel et méthode utilisés au Laboratoire Départemental de l'Allier pour les analyses bactériologiques
- n° 6. Fiche clinique type remplie lors des examens cliniques
- n° 7. Résultats des analyses histologiques
- n° 8. Résultats des galeries API et des sérotypages
- n° 9. Valeurs individuelles des paramètres biochimiques sanguins

LISTE DES ABREVIATIONS

Ig : immunoglobulines

L.D.A. : laboratoire départemental d'analyse

E.N.V.T. : école nationale vétérinaire de Toulouse

INTRODUCTION

Chez les animaux, *Escherichia coli* est responsable de nombreuses maladies : mammites, métrites, entérites, septicémie chez le veau nouveau-né....Les colibacillooses du veau, responsable de fortes pertes dans les élevages, se manifestent essentiellement sous deux formes cliniques : une colibacillose diarrhéique et une septicémie.

La septicémie, au sens strict, résulte d'une multiplication des bactéries dans le sang. Les *Escherichia coli* septicémiques possèdent des propriétés qui leur permettent d'envahir l'organisme et de résister à ses mécanismes de défense. Un diagnostic précoce et la mise en place rapide du traitement permettent une bonne gestion des cas de septicémie. Le traitement repose essentiellement sur une antibiothérapie, puis sur des traitements adjuvants qui permettent de lutter contre le choc.

Différentes études ont été faites sur les colibacillooses du veau mais essentiellement sur la forme diarrhéique (Espinasse et coll.,1983). Peu de modèles ont été réellement mis en place pour étudier la forme septicémique (Contrepois, 1986). Des auteurs ont toutefois décrit la clinique de la colibacillose septicémique et mis en place des systèmes de score clinique (Fecteau et coll., 1997b) (Lofstedt, 1999).

Le but de cette étude est de mettre en place un modèle expérimental de septicémie colibacillaire chez le veau. L'inoculation des veaux doit conduire à une expression clinique de la maladie proche, sinon identique, de celle rencontrée dans les conditions naturelles de l'infection. Des outils cliniques pertinents doivent être définis afin de caractériser l'évolution et la gravité clinique.

Par ailleurs, l'efficacité du ceftiofur pour le traitement de la septicémie colibacillaire du veau sera évaluée.

PREMIERE PARTIE

I. SEPTICEMIE COLIBACILLAIRE DU VEAU NOUVEAU-NE

La septicémie, au sens strict, se définit comme la multiplication des bactéries dans le sang. Le terme est utilisé pour désigner un syndrome infectieux grave accompagné de la présence répétée ou permanente de bactéries dans le sang.

I.1.épidémiologie

Les colibacilloses chez le veau se manifestent de deux façons : l'entérite diarrhéique et la septicémie. La mortalité chez les veaux atteints de colibacilloses au sens large varie de 3 à 60% en fonction des pratiques d'élevage (Blood et Radostits, 1989). La mortalité liée aux colibacilloses au sens strict n'a pas été rapportée. La létalité des veaux septicémiques est plus élevée que celle des veaux diarrhéiques.

Tous les types d'élevages peuvent être touchés, il n'y a pas d'effet de la race.

Les sources de contamination sont les animaux et l'environnement. Les veaux malades constituent une source de contamination brève mais intense et ont un rôle de multiplicateur des bactéries. Les bovins porteurs sains en particulier et les adultes entretiennent la circulation des bactéries dans les troupeaux (Blood et Radostits, 1989).

Les animaux malades excrètent les bactéries septicémiques par plusieurs voies. En effet, expérimentalement pendant la période d'incubation (6 à 8 heures au minimum), la souche septicémique peut être isolée à partir des sécrétions orales, nasales et dans l'urine. Toutefois, la voie d'excrétion majeure est la voie fécale, même si elle n'intervient qu'en phase terminale de la maladie (avec l'apparition de la diarrhée). Le lait de vaches à mammite colibacillaire peut constituer une source de bactéries (Acres, 1985).

La transmission se réalise par contact direct, par voie fécale-orale, ou par contact indirect lorsque la litière, la mamelle, le matériel d'élevage ... sont souillés (Besser et Gay, 1985).

La voie de pénétration est essentiellement digestive, mais peut-être respiratoire ou ombilicale.

La flore bactérienne des intestins compte environ 10^{14} bactéries et les *Escherichia coli* représentent moins de 1% de la flore totale (Oswald, 2003). Dans les circonstances normales,

des souches non pathogènes d'*E.coli* (espèces commensales) sont parmi les premières à coloniser l'appareil digestif des veaux et sont présentes dès les premiers jours de vie.

Deux facteurs déterminent l'apparition d'une colibacillose septicémique :

- l'exposition à une souche d'*E. coli* capable d'envahir l'organisme, de s'y multiplier (Gay et Besser, 1994).

- un défaut de transfert de l'immunité passive à partir du colostrum.

Les facteurs favorisant l'apparition de la maladie sont la surpopulation, de mauvaises conditions d'environnement, un mélange de veaux d'âge différents, un mauvais état général de la mère, une mise-bas difficile... Ces facteurs contribuent à augmenter l'exposition et à diminuer la résistance du veau. Les épidémies résultent de la combinaison de ces différents facteurs.

I.2.étiologie

Des hémocultures réalisées sur des veaux nouveau-nés diarrhéiques ou présentant une atteinte sévère de l'état général et âgés de 1 à 19 jours, ont révélé la présence de bactéries dans 27,8% (47/169) des cas. Les bactéries isolées ont été identifiées comme des *E. coli* (51%), d'autres entérobactéries gram négatif (25%), des anaérobies gram négatif (5,9%), des coques gram positif (11,8%) et des bacilles (5,9%) (Fecteau et coll., 1997a).

Dans une autre étude, sur 26 échantillons, les bactéries isolées à partir du sang de veaux suspects de septicémie sont majoritairement des *E. coli* (17/26), et accessoirement des *Campylobacter* (2/26), des *Actinomyces* (1/26), des *Streptocoques* du groupe D (1/26), des *Pasteurella haemolytica* (1/26), *Citrobacter sp.* (1/26), *Bacillus spp.*(1/26) (Hariharan et coll., 1992).

Chez le veau, il semble donc que *E. coli* soit la principale bactérie associée aux bactériémies ou aux septicémies. *E. coli* appartient à la famille des Enterobacteriaceae. Bacille gram négatif, en général mobile grâce à un flagelle *E. coli* est aéro-anaérobie facultative, réduit les nitrates en nitrites et fermente le glucose.

Les antigènes retrouvés chez les *E. coli* sont : (Gyles, 1994)

- l'antigène O : somatique, antigène de paroi

- l'antigène H : antigène flagellaire des bactéries mobiles
- l'antigène K : capsulaire ; on peut distinguer les A, B et L
- l'antigène F : fimbriae

Actuellement, ces antigènes permettent de définir 700 sérogroupes. (tableau 1)

Les pathovars sont les variétés pathogènes de la bactérie. Les différents pathovars sont responsables de maladies variées chez l'homme et les animaux : diarrhée, septicémie, syndrome hémolytique et urémique, cystite, néphrite, mammite, méningite... Les souches de *Escherichia coli* responsables de septicémie colibacillaire chez le veau appartiennent au pathovar des ExPEC (pour extra-intestinal pathogenic *E. coli*) (Oswald, 2003).

Les souches d'*E. coli* isolées à partir de sang d'animaux atteints de colibacillose appartiennent à un nombre réduit de sérogroupes, le plus souvent : 2, 4, 8, 11, 15, 20, 55, 78, 86, 88, 115, 123, 153 (Oswald, 2003).

Tableau 1 - Antigènes d'*E. coli* : principales caractéristiques (Schelcher, 1993)(Oswald, 2003)

Antigène	Localisation	Nombre	Composition chimique	Déterminisme génétique	Fonction dans la virulence
O	somatique/paroi	173	lipopolysaccharide*	chromosomique	endotoxine résistance au complément
K	capsulaire	103	polyoside acide	chromosomique	inhibe la phagocytose facilite l'adhérence
H**	flagelle	56	protéine (flagelline)	chromosomique	mobilité(?)
F	fimbriae		protéine	plasmidique chromosomique	adhérence

*la spécificité de l'antigène est donnée par les séquences répétitives des polyosides

** il existe des souches non mobiles, H-.

I.3.pathogénie

Deux conditions doivent être réunies pour qu'une septicémie se développe :

- le veau : un défaut de transfert de l'immunité passive lié à la prise colostrale
- la bactérie : capacité à envahir et à se multiplier dans le sang et les organes internes (Mainil, 1993)

I.3.a.système immunitaire du veau nouveau-né

Dès la naissance les veaux sont immunocompétents et sont donc susceptibles de répondre à une stimulation antigénique. Mais le système immunitaire est immature : la fragilité des nouveau-nés envers les germes n'est pas due à une incapacité à se défendre mais plutôt à un manque « d'entraînement ». La réponse immunitaire sera faible et lente (Cortese, 2001) (Schelcher et coll., 1997).

Chez les bovins, la majeure partie du système immunitaire est mature vers l'âge de 5-6 mois :

- complément : la concentration en complément chez le veau n'est que 12 à 60 % de celle de l'adulte et les valeurs maximales sont atteintes vers l'âge de 6 mois
- phagocytes : une neutrophilie est observée chez les veaux de 8 à 10 jours ; mais leur activité fonctionnelle est diminuée par rapport à l'adulte, ce jusqu'à l'âge de 4 mois
- lymphocytes : les populations lymphocytaires évoluent fortement au cours des premiers mois de vie ; la concentration des lymphocytes B (LB) est multipliée environ par 5 pendant les trente premiers jours, celle des lymphocytes T (LT) par 2 et la concentration optimale des LT n'est atteinte qu'à l'âge de 8 mois
- les premiers anticorps synthétisés par le veau apparaissent dans le sérum après la première semaine de vie ; chez les veaux privés de colostrum les concentrations sanguines des immunoglobulines (IgG1, IgM, IgA) atteignent les valeurs « adultes » vers l'âge de 4 mois.

(Cortese, 2001) (Schelcher et coll., 1997)

La placentation syndesmochoriale des bovins empêche le passage d'immunoglobulines et de cellules entre les circulations fœtale et maternelle. Le veau naît donc quasiment dépourvu d'immunoglobulines sériques. Le colostrum, par ses apports en anticorps et en cellules immunitaires assure, pour une courte durée, une protection passive (Schelcher et coll., 1997).

Le colostrum comprend :

- des anticorps : dans le colostrum (et le lait), seules les IgG, les IgM et les IgA ont été quantifiées. Les anticorps sont en concentration élevée, avec toutefois des titres en anticorps d'origine colostrale très variables d'un individu à un autre. L'origine de ces anticorps est double : filtration et concentration des anticorps sériques et synthèse locale. La totalité des IgG sont d'origine sérique, ainsi que 50 à 70% des IgA et des IgM (Maillard et Boulouis, 2001). La résorption des Ig par les cellules de l'épithélium intestinal (surtout jéjunum et à un moindre degré l'iléon) ne se fait que si elles sont intactes et fonctionnelles. Elles sont transportées dans des vésicules de pinocytose puis par voie lymphatique et veineuse jusque dans la circulation générale. L'absorption est indépendante de l'isotype d'anticorps : le profil des immunoglobulines sériques du veau est identique à celui du colostrum (Godderis, 2001)(Maillard, 2001). Les Ig sériques du veau, surtout les Ig G1, apportent une protection systémique, la protection locale est assurée par les Ig M, les Ig G1 et les IgA (Maillard, 2001). (tableau 2)
- des cellules immunitaires fonctionnelles : le colostrum est très riche en leucocytes (en l'absence de mammite) ; ils contribuent à la protection du nouveau-né, mais leur rôle dans les infections à *E. coli* semble moins important que celui des anticorps colostraux
- autres composants immunitaires, tel que l'interféron
- des minéraux et des oligo-éléments à des concentrations élevées
- des vitamines : les vitamines A et E sont 5 à 10 plus concentrées dans le colostrum que dans le lait ; de l'acide ascorbique (concentration deux fois plus élevée)
- l'apport énergétique du colostrum est deux fois supérieur à celui du lait (Bienvenu et coll., 2002)

Tableau 2 - Composition du lait, du sérum et du colostrum de la vache en Ig (g/L) (Maillard, 2001)

	IgG1	IgG2	IgM	IgA
--	------	------	-----	-----

Colostrum	80	2	5	4.5
Sérum	10	8	2.5	0.5
Lait	0.8	0.03	0.05	0.05

Tableau 3 - Variations de la concentration en Ig dans le colostrum en fonction du temps (Bienvenu et coll., 2002)

Type d'Ig	Concentrations en Ig	
	1 ^{ère} traite après le vêlage en mg/l	2 ^{ème} semaine de traite après le vêlage en mg/l
Ig G	41.97	1.40
Ig M	2.14	0.23
Ig A	2.99	0.17

La concentration en anticorps du colostrum est conditionnée par (Bienvenu et coll., 2002):

- le moment par rapport à la mise-bas : la concentration en Ig décroît très rapidement après la mise-bas (tableau 3) : elle atteint son niveau minimal (c'est-à-dire le niveau mesuré tout au long de la lactation) dès la cinquième traite
- le nombre de traites par jour : les concentrations les plus élevées sont obtenues lors des deux premières traites pour une vache traite deux fois par jour et lors des trois premières pour une vache traite trois fois par jour

- la durée de la période de tarissement : un tarissement de moins de trente jours peut être associé à un colostrum moins riche en Ig
- le rang de lactation : la teneur en Ig est plus élevée à partir de la troisième lactation
- la race : les races allaitantes produisent un colostrum plus riche en Ig
- les mammites : elles n'influeraient que sur la quantité de colostrum produite et pas sur sa qualité
- la température extérieure : en fin de gestation, des températures élevées peuvent entraîner une chute de concentration

Trois facteurs influencent le transfert de l'immunité passive (Maillard, 2001) (Bienvenu et coll., 2002):

- la qualité intrinsèque du colostrum
- la quantité ingérée : la race (les veaux de race laitière valoriseraient mieux le colostrum, mais la tétée naturelle en élevage allaitant permet l'ingestion d'une quantité suffisante d'Ig), le poids à la naissance, les conditions de la mise- bas (lieu, saison) ; les qualités maternelles de la mère, l'état de santé (les mammites par exemple influent sur la quantité du colostrum), l'âge (les génisses produisent moins de colostrum), la durée de tarissement, l'état corporel en fin de gestation, la conformation de la mamelle
- le moment de l'ingestion et l'efficacité de la barrière intestinale. En effet, à leur naissance, les mammifères possèdent des entérocytes capables d'absorber les protéines du colostrum par micropinocytose. Mais dès que le système digestif est stimulé par l'ingestion d'un aliment, ces cellules sont remplacées par d'autres qui n'ont pas cette capacité. L'ingestion du colostrum doit se faire avant que la « barrière intestinale » ne soit mise en place. L'absorption est nulle pour les IgM 16 heures après la naissance, et 22 heures après pour les IgA. A la naissance quasiment 100% des IgG1 sont absorbées, contre seulement 66% après 6 heures et 7% 36 heures après la naissance

On peut estimer le transfert de l'immunité passive en dosant les globulines sériques de veau. Le dosage des protéines totales peut être utilisé, même si la mesure est indirecte. Sous la barre de 50g/L, on considère qu'il y a eu un défaut ou pas de transfert de l'immunité passive (Maillard, 2001) (Besser et Gay, 1985).

I.3.b. facteurs de virulence des souches septicémiques

L'implication de sérotypes particuliers d'*E. coli* dans les septicémies chez les veaux suggère que ces souches possèdent des facteurs de virulence spécifiques : capacité d'envahissement, de résistance aux défenses non spécifiques et spécifiques de l'hôte, de multiplication et de nuisance pour l'hôte (Pohl, 1986).

Les structures à l'origine des propriétés antigéniques et virulentes peuvent être très proches, ce qui explique l'association entre sérotype et pouvoir pathogène.

Ces facteurs du pouvoir pathogène sont structuraux (flagelles, capsule, lipopolysaccharide, facteurs d'adhésion) ou sécrétés (cytotoxine, hémolysine, sidérophore) (Schelcher et coll., 1993).

- les facteurs d'adhésion : 75% des souches septicémiques adhèrent à l'épithélium intestinal contre seulement 52% des souches non pathogènes (Contrepois et coll., 1985).

Ces facteurs, appelés adhésines, sont de nature protéique (Mainil, 1993)(Oswald, 2003).

Chez les souches septicémiques d'*E. coli*, on retrouve:

- les fimbriae dont F 17 (=antigène Vir) et P : ces adhésines permettent aux *E. coli* septicémiques de coloniser l'épithélium digestif du veau; le type d'adhésine est déterminant dans le tropisme de l'hôte : l'adhésine F17b est seulement produite par des souches isolées des ruminants
- l'antigène 31A ou CS31A, non fimbriaire : cette adhésine n'est identifiée que chez les souches d'origine bovine ; elle se lie à des récepteurs cellulaires spécifiques, ce qui pourrait expliquer la spécificité d'espèce animale.

Par ailleurs, la capsule contribue à la formation de microcolonies qui adhèrent aux cellules de l'épithélium intestinal

- les toxines
 - hémolysine, de nature protéique (elle lyse les globules rouges) : chez les souches septicémiques, on retrouve essentiellement l'hémolysine α ; son rôle dans la pathogénicité est démontré mais son mode d'action n'est pas parfaitement connu. Lors de septicémie, elle contribuerait au développement des bactéries en augmentant la disponibilité du fer pour les bactéries (fer libéré après la lyse des hématies).

- CNF (=cytotoxine nécrosante) : certaines souches d'*E. coli* produisent une cytotoxine capable d'induire une multinucléation des cellules de lignées en culture ; elle a été appelée CNF pour cytotoxic necrotizing factor (Caprioli et coll., 1983). En fait deux CNF sont produites séparément par différentes souches d'*E. coli* (De Rycke, 1984). La CNF est en réalité la toxine Vir identifiée depuis longtemps à partir de souches septicémiques. Les toxines CNF modifient irréversiblement une petite protéine (protéine Rho) qui régule l'assemblage des filaments d'actine et la division des cellules eucaryotes : les cellules épithéliales ainsi modifiées permettent le franchissement de la barrière épithéliale par les colibacilles. Ces modifications pourraient dans certains cas faciliter le passage d'autres colibacilles qui participeraient alors à la colonisation des organes internes (Oswald, 2003).

- CNF1

Les *E. coli* CNF1+ forment un groupe très homogène dont la grande majorité possèdent les marqueurs des souches septicémiques : production d'une aërobactine et d'une hémolysine, résistance au sérum.

Soixante et une souches d'*E. coli* productrices de toxine CNF1 ont été identifiées, à partir de 115 souches isolées de fèces ou divers organes internes de bovins. Sur ces 61 souches aucun des gènes d'entérotoxines (STaP, STb, LTI, LTIIa) et de vérotoxines (VTI, VTII) n'a été mis en évidence. Elles ne produisent pas les adhésines K99, Att25 ni Att111.

Quarante trois des 61 souches sont colinogènes (les colicines produites sont généralement de type colV ou col I) et 47 produisent à la fois une colicine et une hémolysine.

Quatre-vingt neuf pour cent des souches CNF 1 produisent une aërobactine et sont insensibles à l'action du sérum ; de plus, toutes sont hémolytiques et dans 98% des cas l'hémolysine produite est de type α . Ces caractères de virulence font considérer les souches CNF1+ comme des souches potentiellement septicémiques (Pohl et coll., 1992)

- CNF2

Les facteurs de virulence des *E. coli* productrices de CNF1 sont différents de ceux qui produisent la CNF2. Les *E. coli* CNF2 forment un groupe très hétérogène qui comprend au moins 5 pathotypes distincts.

Sur 43 souches isolées chez des bovins, et produisant la CNF2, 79% résistent à l'activité bactéricide du sérum, 70% produisent une aérobactine, et 53% sont capables d'adhérer à l'épithélium digestif des veaux. Quelques unes produisent une colicine (31%) et une hémolysine (9%) (Oswald et coll., 1991).

- CDT (=cytolethal distending toxins)(Oswald, 2003) : ces toxines entrent dans le noyau des cellules pour causer des lésions de l'ADN et induire ainsi l'arrêt du cycle cellulaire puis la mort par apoptose des lymphocytes.

- facteurs de captation du fer (sidérophore) : un des facteurs favorisant la multiplication bactérienne au sein de l'hôte est la disponibilité en fer ferrique (Fe^{3+}). Dans le plasma, le fer est séquestré dans les compartiments cellulaires ou chélaté par une protéine circulante avec un fort taux d'affinité pour le fer ferrique, la transferrine. Le taux de fer ferrique libre est donc très bas, ce qui est incompatible avec la croissance bactérienne. Certaines bactéries possèdent des sidérophores, capables de fixer le fer ferrique avec une affinité équivalente à celle de la transferrine. Le plus efficace des sidérophores est l'aérobactine : elle capte le fer fixé à la transferrine, pénètre dans la bactérie au niveau d'un récepteur membranaire, libère le fer dans le cytoplasme puis est immédiatement recyclée (Pohl, 1993) (Pohl, 1986).

- résistance au sérum : la capsule polysaccharidique et dans une moindre mesure certains antigènes O permettent au colibacilles d'échapper à la phagocytose et de résister au complément (Oswald, 2003).

Les souches septicémiques renferment souvent les plasmides ColV ou Vir qui portent des gènes codant pour des facteurs de virulence. Les plasmides Col V et Vir codent respectivement pour la colicine V et pour une toxine létale pour la souris (toxine Vir) et pour un antigène commun de surface, l'antigène Vir (ou F17b), conférant des propriétés d'adhérence, in vitro, aux cellules épithéliales des veaux (Mainil, 1993).



La colicine n'est pas un facteur de la virulence, mais plutôt un marqueur. En effet le plasmide colV porte des gènes de virulence ; gènes qui codent pour l'aérobactine, la résistance aux effets bactéricides du sérum, un facteur de colonisation des intestins chez la souris, et des propriétés hydrophobes qui permettent aux bactéries de s'agglutiner et ainsi de résister à la phagocytose. De plus, les gènes codant pour l'antigène de surface 31A sont portés par le plasmide codant pour l'aérobactine chez les *Escherichia coli* pathogènes d'origine bovine (Ou Said et coll., 1988).

I.4.clinique

Le délai entre l'inoculation et l'apparition des signes cliniques n'excède généralement pas 24 heures. L'évolution clinique est courte, en général de 6 à 8 heures ; l'observation de diarrhée en phase terminale est possible.

Dans la forme suraiguë de la septicémie colibacillaire, les signes apparaissent entre 6 et 8 heures après la contamination. Le tableau clinique est dominé par une léthargie, un état dépressif, une diminution du réflexe de succion avec impossibilité au relever. La température rectale est souvent diminuée (hypothermie légère). Cependant une hyperthermie est notée lors d'atteinte articulaire ou méningée (articulations gonflées et troubles nerveux apparaissent dans ces cas).

La tachycardie et la myasthénie signent une endotoxémie. Très rapidement, le veau ne répond plus aux stimuli externes, perd tout réflexe de succion et évolue rapidement vers le coma. Des pétéchies (foyers punctiformes hémorragiques) peuvent être observées sur les muqueuses conjonctivales et orales. En phase terminale, une diarrhée mucoïde peut apparaître mais ne s'accompagne pas de déshydratation. La mort, précédée de mouvements de pédalage et d'opisthotonos, survient en moins de douze heures après l'apparition des premiers troubles.

Des formes localisées ne sont pas rares. En effet des mono ou polyarthrites aiguës (carpe et/ou targes) sont observées. Les formes méningées peuvent évoluer d'emblée ou compliquer la

forme classique ou articulaire. Lors d'un épisode de septicémies colibacillaires dans un élevage, l'apparition simultanée d'omphalites est possible. Les séquelles sont fréquentes sur les animaux qui survivent : arthrites chroniques, abcès sur les organes internes (Mainil, 1993).

I.5.lésions

Les lésions ne sont pas caractéristiques. Des hémorragies multifocales (poumons, foie, rate, cœur) sont détectables.

I.6.diagnostic

I.6.a.diagnostic épidémiologique et clinique

- chez l'homme

Dans une étude sur 3303 enfants de moins de deux mois (Ethiopie, Nouvelle-Guinée, Gambie, Philippines), les paramètres suivants ont été décrits comme prédictifs d'une atteinte grave (septicémie, méningite, hypoxie) : baisse de l'appétit, absence de mouvement spontané, température supérieure à 38°C, état de vigilance diminué ou état comateux, modification du comportement, agitation, fréquence respiratoire supérieure à 60 mouvements par minute, cyanose, historique, fontanelle enfoncée, temps de remplissage capillaire augmenté (Weber et coll., 2003).

- chez le veau

Certaines variables permettent de prédire plus efficacement et plus précocement une bactériémie ou une septicémie.

Sur 244 veaux de moins de 28 jours, avec diarrhée et un état général altéré (Atlantic Veterinary College Teaching Hospital, Canada) (Lofstedt et coll., 1999), des hémocultures ont été réalisées et des données biochimiques, cliniques, démographiques, ... ont été relevées (tableau 4).

Après hémoculture, 31 % de ces veaux ont été considérés comme septicémiques.

Le diagnostic définitif de septicémie était basé:

- en *ante-mortem* :
 - . hémoculture positive
 - . ou culture d'une même bactérie à partir d'au moins deux prélèvements de liquides corporels
 - . ou culture d'une bactérie à partir du liquide synovial lors de polyarthrite
- en *post-mortem* : multiples abcès disséminés de même taille, vascularite purulente, identification de bactéries dans le sang ou polysérosite fibrineuse.

Deux modèles ont été proposés afin d'évaluer l'existence d'une septicémie avant le diagnostic bactériologique.

Dans le premier modèle, le modèle « laboratoire », cinq critères ont finalement été retenus comme prédictifs d'une septicémie : concentration sérique en créatinine, modification des polynucléaires neutrophiles, concentrations sériques en Ig G et en protéines totales, présence d'un foyer d'infection et diminution du réflexe de succion. Pour le second modèle, ont été retenus : l'âge (inférieur ou non à 5 jours), la présence d'un foyer d'infection, le décubitus, la

diminution du réflexe de succion. Ces critères sont associés à un risque de septicémie multiplié par 2,5 à 3.

Le premier modèle semble légèrement plus fiable que le second: les spécificités (> 90 %) et les sensibilités (autour de 40%) sont assez proches.

La faible sensibilité peut s'expliquer de deux manières : certains critères importants ont pu ne pas être inclus et les veaux n'ont été évalués qu'une seule fois, mais à des stades différents du processus.

Tableau 4 - Variables utilisées pour la mise en place de modèle de prédiction de la septicémie chez des veaux (Lofstedt et coll., 1999)

VARIABLES RELEVÉES	DESCRIPTION, UNITÉS	VARIABLES CONSIDÉRÉES COMME PRÉDICTIVES	VARIABLES INCLUES DANS LE MODÈLE « LABORATOIRE »	VARIABLES INCLUES DANS LE MODÈLE « CLINIQUE »
Démographiques				
Age	0= >5 jours ; 1= ≤ 5 jours	X		X
Race	De 1 à 10			
Sexe	0= femelle ; 1= mâle			

Clinique				
Attitude générale	0= vif, alerte ; 1= abattu 2= comateux	X		
Temps de remplissage capillaire	Secondes			
Déshydratation	%	X		
Présence d'un foyer infectieux	0= non ; 1= oui	X	X	X
Couleur des muqueuses	0=rose ; 1= pâles ; 2= congestionnée, cyanosée	X		
Décubitus	0= non ; 1= oui	X		X
Fréquence cardiaque	Nombre de battements/minute	X		
Fréquence respiratoire	Nombre de mouvements/minute	X		
Sclère : présence de pétéchies	0=non ; 1= oui	X		
Réflexe de succion	0= présent et correct 1= diminué ou absent	X	X	X
Température rectale	° C	X		
Hématologie				
Hématocrite	%	X		
Nombre de GB	$\times 10^3/\mu\text{L}$			
Neutrophiles polylobés	$\times 10^3/\mu\text{L}$			
Neutrophiles non lobés « band cell »	$\times 10^3/\mu\text{L}$	X		
Neutrophiles toxiques	0= changement $\leq 1+$ 1= changement $\geq 2+$	X	X	
Concentration plasmatique des protéines totales	g/dL	X		
Fibrinogène	mg/dL			
Gaz du sang				
pH sanguin	$[-\log(\text{H}^+)]$			
Bicarbonate	mEq/L			
CO2	mmHg/L	X		
Excès de bases	mEq/L			
Biochimie				
Albumine	g/dL	X		
Cl-	mEq/L			
Créatine kinase	UI/L			
Créatinine	1= ≤ 1.98 mg/dL 2= 1.99-5.66 mg/dL 3= > 5.66 mg/dL	X	X	
Glucose	mg/dL	X		
Glutamyl transférase	UI/L			
Ca ²⁺	mg/dL	X		
K ⁺	mEq/L			
Na ⁺	mEq/L			

IgG≤800mg/dL globulines≤2g/dL concentration sérique en protéines toales≤5g/dL	0= non ; 1= oui	X	X	
---	-----------------	---	---	--

Sur 90 veaux malades âgés de 1 à 14 jours (Fecteau et coll., 1997b), des hémocultures ont été réalisées et une note a été attribuée sur les critères cliniques suivants: état d'hydratation, aspect des fécés, attitude générale, aspect des vaisseaux de la sclère, aspect du nombril (tableau 5). L'âge, la température rectale, les fréquences cardiaque et respiratoire, la présence d'un foyer d'infection ont été notés.

Une bactériémie a été détectée sur 31% des veaux.

Un score clinique élevé, la présence d'un foyer d'infection et des veaux plus âgés étaient associés à un risque accru de septicémie. Les résultats sur l'âge sont en contradiction avec les autres études.

Aucune différence significative n'a été observée pour les fréquences respiratoire et cardiaque et la température rectale.

Le modèle a été validé sur une seconde série d'observations (échantillon de 100 veaux -79 malades et 21 témoins) parmi lesquels 17 veaux étaient septiciques. La sensibilité était de 76% et la spécificité de 75%.

Tableau 5 - Score clinique lors de septicémie (Fecteau et coll., 1997a)

Critère clinique et score correspondant	Description
Aspect des fécès	Consistance, présence de sang
0	Aspect normal
1	Fécès un peu mous, mais sans souillures sur la queue
2	Diarrhée, non profuse ; queue mouillée

	3	Diarrhée aqueuse profuse, enclos souillé, ou présence de sang ou de fibrine dans les fécès (mais pas : fécès normales avec un peu de sang)
Etat d'hydratation		Position du globe oculaire, muqueuses nasales, pli de peau
	0	Etat d'hydratation normal, pli de peau < 2 secondes
	1	Légère déshydratation, œil légèrement enfoncé, pli de peau > 2 secondes mais < 4 secondes
	2	Déshydratation nette, yeux enfoncés, muflle sec, pli de peau > 4 secondes
	3	Déshydratation sévère, énophtalmie marquée laissant un espace entre le globe oculaire et les paupières ; pli de peau persistant
Attitude		Comportement, aptitude au relever
	0	Comportement normal, animal alerte, se relevant, s'intéressant à l'entourage
	1	Abattu, nécessitant une stimulation pour se relever
	2	Se lève uniquement avec de l'aide
	3	Incapable de se tenir debout, même avec de l'aide
Nombriil		Douleur, taille, sécheresse, présence de pus
	0	Normal, taille normale, sec, non douloureux
	1	Plus gros que la normale, mais sec et non douloureux
	2	Plus gros que la normale ; humide ou douloureux
	3	Plus gros que la normale, présence de pus, douloureux
Vaisseaux de la sclère		Nombre, taille, couleur et rapprochement du limbe cornéen
	0	Normal (<2), les vaisseaux n'atteignent pas le limbe
	1	Plus nombreux (<4), un vaisseau atteint le limbe, couleur toujours rosée, taille normale
	2	Plus de 4, au moins 2 atteignent le limbe, douleur rouge, taille légèrement augmentée
	3	Nombreux (>6), au moins 3 atteignent le limbe, couleur violacée, taille fortement augmentée

Ces deux études suggèrent pour un diagnostic de septicémie l'intérêt des critères suivants : âge, décubitus, réflexe de succion, attitude générale, aspect de la sclère, présence d'un foyer d'infection.

La présence d'un site d'infection peut être la cause ou la conséquence de la septicémie.

I.6.b.diagnostic de laboratoire

Une bactériémie peut être mise en évidence à partir d'une hémoculture ; c'est le seul diagnostic de certitude, qui de surcroît se révèle très précoce (< 6 heures).

L'hypoprotéïnémie constante (<50 g/L) est associée à un défaut de transfert d'immunoglobulines colostrales, qui est un facteur favorisant le développement d'une septicémie (Besser et Gay, 1985).

La diminution du pH (< 7.35) observée dans la plupart des cas, associée à l'augmentation de la PCO₂ (> 55 mmHg) signent une acidose respiratoire. La bicarbonatémie (> 30 mmol/L) est compensatrice.

Peu de données biochimiques sont disponibles sur la septicémie colibacillaire chez le veau. Sur de 10 veaux âgés de moins de trois semaines, les concentrations en sodium, potassium et ions chlorure ont été mesurées (Aldridge et coll., 1993), sans modifications significatives. (tableau 6)

Tableau 6 - Déséquilibres acido-basiques et mécanismes compensatoires (Carlson, 1997)

Désordre	pH	[H ⁺]	Déséquilibre primaire	Réponse compensatoire
Acidose métabolique	↓	↑	↓ [HCO ₃ ⁻]	↓ pCO ₂
alcalose métabolique	↑	↓	↑ [HCO ₃ ⁻]	↑ pCO ₂
Acidose respiratoire	↓	↑	↑ pCO ₂	↑ [HCO ₃ ⁻]

alcalose respiratoire	↑	↓	↓ pCO ₂	↓ [HCO ₃ ⁻]
-----------------------	---	---	--------------------	-------------------------------------

Tableau 7 - Concentrations sériques en électrolytiques chez 10 veaux septicémiques (Aldridge et coll., 1993)

Electrolyte	Moyenne (mEq/L)	Valeurs extrêmes (mEq/L)	Valeurs de référence (mEq/L)
Sodium	139	133-155	136-147
Ion chlorure	100	91-113	95-105
Potassium	4.5	3.6-6.8	4-5

I.6.c.diagnostic différentiel

La septicémie colibacillaire doit être différenciée de troubles :

-non infectieux :

- hypoxie et anoxie postnatale
- lésions d'origine traumatique avec hémorragie interne (conséquence par exemple d'une vache qui piétine son veau)

- ictère hémolytique du veau nouveau-né
- hémorragie ombilicale
- atrésies caeco-colique et rectale

-infectieux :

- colibacillose à *E. coli* F5 (veaux âgés de 1 à 6 jours) : elle est facilement identifiable par la diarrhée aqueuse, profuse, accompagnée de déshydratation sévère et rapide
- pasteurellose à *Mannheimia haemolytica* dans sa forme suraiguë ; sur les veaux en général plus âgés (8 jours), sont associés une hyperthermie (supérieure à 41°C), de la polypnée, parfois de la dyspnée et un profond tuphos ; il faut noter l'absence de toux et de jetage.
- autres infections colibacillaires (veaux âgés de 8 à 15-21 jours)
 - o des colibacilles possédant le facteur d'attachement CS31A et producteurs de colicine V (col V) ont été isolés de façon plus fréquente sur les veaux atteints de gastro-entérites paralysantes (GEP) par rapport aux veaux témoins (Espinasse et coll., 1991); l'hypothèse est que ces bactéries produiraient des quantités élevées d'acide D-lactique, à l'origine des symptômes de parésie/paralysie et d'abattement marqué.
 - o le rôle des colibacilles entérohémorragiques et entéropathogènes dans les diarrhées du veau est moins bien connu que celui des colibacilles entérotoxinogènes ; les bactéries adhèrent étroitement à l'apex cellulaire et les microvillosités sont détruites ; la diarrhée est mucoïde avec du sang non digéré, les lésions étant essentiellement localisées au côlon et au caecum
 - o les souches d'*E. coli* productrices de CNF ont été isolées de diarrhée et de septicémie ; lors d'atteinte digestive une entérite mucoïde avec abattement et une colite hémorragique ont été décrites
- salmonellose : les salmonelles provoquent chez le veau une septicémie accompagnée de diarrhée liquide, nauséabonde avec des éléments anormaux (sang et fausses membranes nécrofibrineuses); les formes pulmonaires sont fréquentes, et les atteintes nerveuses suraiguës et articulaires chroniques sont possibles ; les sérotypes les plus fréquemment rencontrés sont *Salmonella* Typhimurium et Dublin.

Cette classification est très schématique et dans la réalité la distinction entre ces différentes maladies n'est pas toujours facile à faire.

Tableau 8 - Diagnostic différentiel de la septicémie colibacillaire du veau (Navetat et coll., 2003)

Affections	Age d'apparition des symptômes	Température	Signes digestifs	Signes respiratoires
Hypoxie et anoxie néonatale	A la naissance	Hypothermie		+
Hémorragie interne	Variable	Hypothermie		+
Ictère hémolytique	2 jours	Hypothermie		+
Atrésies caeco-colique et rectale	A la naissance	Hypothermie	+	
Septicémie colibacillaire	1 à 4 jours	Hypothermie	+	
Colibacillose à E. coli F5	1 à 4 jours	Hypothermie	+	

Pasteurellose à <i>M. haemolytica</i>	2 à 10 jours	Hyperthermie		+
Autres infections colibacillaires	10 à 15 jours	Hyperthermie	+	
Salmonellose	2 à 15 jours	Hyperthermie	+	+

I.7.traitement

Le traitement des colibacilloses septicémiques vise essentiellement à contrôler la prolifération bactérienne. Secondairement l'objectif est de limiter les effets du choc endotoxinique, de restaurer le statut immunitaire et d'apporter à l'animal une nutrition correcte. (Schelcher, 1991)

I.7.a.antibiotiques

Pour obtenir un effet systémique rapide, il est préférable de ne pas utiliser la voie orale. Les anti-infectieux sont donc utilisés par voie parentérale, et en particulier veineuse.

Le choix de l'antibiotique ne peut être basé que sur une probabilité compte tenu de la rapidité de l'évolution clinique. Les résultats des isolements et autres tests de laboratoire ne sont pas disponibles avant 24 à 48 heures. Il est donc nécessaire de commencer le traitement antibiotique avant que le diagnostic définitif soit établi et de réévaluer le traitement après avoir reçu les résultats bactériologiques et selon l'évolution clinique.

Dans le traitement des infections telles que les septicémies, il est préférable d'utiliser des antibiotiques ayant un grand volume de distribution (Hoffsis et Welker, 1984).

Des antibiotiques actifs sur les colibacilles, bactéricides, diffusant bien dans l'organisme sont habituellement recommandés : les aminosides, les céphalosporines, les fluoroquinolones répondent à ces exigences.

L'antibiosensibilité des isolats d'origine bovine est très variable selon les antibactériens (les résultats sont exprimés en % du nombre d'isolats testés). La sensibilité est bonne vis-à-vis de l'apramycine (89%), du ceftiofur (100%), de l'enrofloxacin et de la gentamicine (86%). La sensibilité est modérée (soit environ 75%) pour la néomycine, la spectinomycine et la combinaison triméthoprime-sulfaméthoxazole. A souligner, des résistances élevées, respectivement de 55%, 68% et 15% pour l'ampicilline les tétracyclines et la combinaison sulbactam-ampicilline (Laperle et coll., 1996). D'autre part, les colibacilles résistent à de nombreux antibiotiques (tableau 10) (Mathevet et coll., 2002).

Tableau 9 – Posologie des antibiotiques utilisés dans le traitement des septicémies

Principe actif	Dose/kg	Rythme/jour	Durée (jours)
Amoxicilline	7 mg	1	3
Amoxicilline + acide clavulanique	8 mg 8.5 mg	1	5
Ceftiofur	3 mg	1	3
Cefquinome	2 mg	1	3
Colistine	25 000 UI	2	3
Gentamicine	8 mg	1	3
Apramycine	20 mg	1	3
Enrofloxacin	5 mg	1	5
Danofloxacin	6 mg	1	2

Marbofloxacin	2 mg	1	5
Difloxacin	2.5 mg	1	5
Florfenicol	40 mg	1	5

La prévention des résistances repose sur les critères suivants :

- raisonner la décision thérapeutique
- rationaliser le choix de l'antibiotique (par exemple ne pas utiliser en première intention des antibiotiques nouveaux)
- utiliser des schémas thérapeutiques corrects
- alterner l'usage des différentes molécules
- proscrire les associations d'antibiotiques (Navetat et coll., 2002).

Tableau 10 – Sérotypes d'*E. coli* isolées au LVD 71, fréquence des résistances à différents antibiotiques (Mathevet et coll., 2002).

	F5 (K99)	CS31 A	FY	F41	F41 +FY	F5 (K99) +F41	FY +CS31A	F5 (K99) +FY	CS31 +F41
Ampicilline	96.2	95.2	61.9	70	100	92.3	100	100	100
Amoxicilline +ac clavulanique	34.6	30.9	47.6	30	0	23.1	42.8	0	0
Cefalexine	0	11.9	14.3	0	0	0	42.8	0	0
Ceftiofur	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefquinone	3.8	0	4.8	10	0	7.7	0	0	0
Streptomycine	100	92.8	76.2	70	100	100	100	100	100
Néomycine	30.8	38.1	28.6	60	33.3	46.2	42.8	100	100
Gentamicine	38.5	2.4	14.3	20	33.3	23.1	28.6	0	0
Tétracycline	84.6	85.7	76.2	50	100	76.9	100	100	100
Colistine	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TMP/sulfaméthoxazole	42.3	16.6	47.6	40	33.3	46.2	42.8	100	0
Ac. nalidixique	15.4	26.2	23.3	40	0	53.8	57.2	100	100
Enrofloxacin	0	2.4	28.6	30	0	7.7	0	0	0
Nombre de souches testées	26	42	21	10	3	13	7	1	1

I.7.b.rétablissement de l'équilibre

hydro-électrique, lutte contre le choc endotoxinique, restauration du statut immunitaire

La correction des troubles acido-basiques et hydro-électriques vise essentiellement à lutter contre l'acidose respiratoire. La fluidothérapie peut permettre de gagner du temps pour laisser aux défenses de l'hôte et aux anti-infectieux la possibilité d'éradiquer l'infection.

Lors de choc endotoxinique, la perfusion de soluté salé hypertonique à 7.5% a un effet favorable sur la fonction cardio-circulatoire à la dose de 5 ml/kg. Le volume d'éjection systolique est augmenté par effet inotrope positif avec en conséquence, l'amélioration de la perfusion tissulaire. L'administration de méthyl prednisolone à la dose de 10 mg/kg permet de lutter également contre le choc.

Dans certains cas, une transfusion sanguine à 20 ml/kg contribue à restaurer un statut immunitaire correct.

I.8.prévention

La prévention à court terme est basée sur:

- des mesures hygiéniques: désinfecter le nombril à la naissance, entretenir une litière propre, séparer les veaux d'âges différents et des vaches

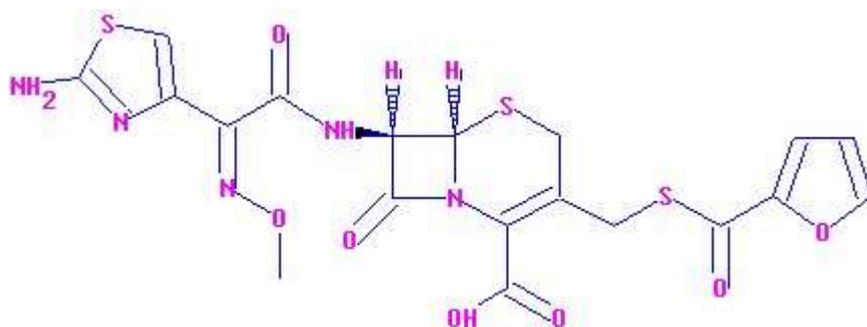
- un renforcement du contrôle de la prise colostrale.

A long terme, la vaccination contre les sérotypes septicémiques d'*E. coli* présents dans l'élevage est possible.

II. CEFTIOFUR

II.1. structure et propriétés physicochimiques

Figure 1 – Formule semi-développée du ceftiofur



Les céphalosporines sont des antibiotiques de semi-synthèse dérivés de la céphalosporine C qui est synthétisée par *Cephalosporum acremonium*.

Toutes les céphalosporines possèdent un noyau β -lactame, un hétérocycle à 6 atomes et un acide carboxylique qui leur confère leur caractère acide. Ce noyau β -lactame est essentiel pour l'activité anti-bactérienne de ces molécules, son clivage entraînant la perte de l'activité des antibiotiques. Les céphalosporines sont classées en plusieurs générations ; le ceftiofur appartient à la troisième génération : il possède (cf. schéma) l'acide furoïque thio-ester, qui est la substitution des céphalosporines de troisième génération.

Ce groupement thio-ester est également présent dans les inhibiteurs des β -lactamases tels que le sulbactam, le tazobactam et l'acide clavulanique, qui sont utilisés pour potentialiser l'action des autres β -lactamines (Hornish, 2002).

II.2 mécanisme d'action et spectre d'activité (Caprile, 1988)

- inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

Le ceftiofur, comme toutes les β -lactamines, est un antibiotique bactéricide, qui agit sur la synthèse de la paroi bactérienne.

Les bactéries, au contraire des cellules eucaryotes, possèdent une paroi cellulaire rigide qui protège le milieu hypertonique de la cellule. La structure de cette paroi, présente chez les Gram + et les Gram -, est composée de peptidoglycanes, un mucopeptide formé de chaînes de polysaccharides, allongé par l'ajout de peptides courts.

La synthèse de la paroi est habituellement divisée en trois étapes qui se déroulent dans différentes parties de la bactérie :

- un précurseur est synthétisé dans le cytoplasme
- les unités (répétées) sont liées en un long polymère, futur maillon de la paroi
- les polymères de peptidoglycanes sont liés par des ponts entre peptides.

Les enzymes qui interviennent lors de la dernière étape agissent sur les deux derniers acides aminés de la chaîne en cours d'intégration : deux D-alanines (D-alanyl-D-alanine) qui sont coupés ; puis les enzymes créent des liaisons peptidiques.

Le noyau β -lactamine des céphalosporines, associé à un acide carboxylique, constitue un analogue structural de ce di-peptide. Elles inhibent donc la phase finale de la synthèse de la paroi en étant reconnue par la transpeptidase qui ne peut plus couper les liaisons entre peptides. En l'absence de paroi, le milieu intracellulaire bactérien étant hypertonique, les bactéries finissent par éclater.

De plus, certaines β -lactamines (dont les céphalosporines) peuvent aussi entraîner la désinhibition d'enzymes bactériennes, appelées autolysines. Ce phénomène entraîne ainsi un clivage de la paroi et la lyse de la cellule bactérienne.

- résistance

Les bactéries peuvent résister aux β -lactamines selon trois mécanismes :

- le premier mécanisme est présent chez les bactéries Gram négatif, qui possèdent une enveloppe externe composée de phospholipides. Ces derniers agissent comme une barrière pour les molécules hydrophiles. Il existe des pores membranaires qui permettent à ces molécules de passer à travers l'enveloppe externe, et qui sont synthétisés en plus ou moins grande quantité selon les espèces bactériennes (en faible quantité, par exemple, chez *Pseudomonas*)
- le second mécanisme est moins répandu : la modification du plasmide codant pour les PBPs (penicillin binding proteins) entraîne une diminution de l'affinité de ces enzymes pour les β -lactamines ; ce phénomène est connu chez certains staphylocoques.
- le troisième phénomène est le plus fréquent : les bactéries produisent une ou plusieurs β -lactamases. Elles constituent un groupe très hétérogène d'enzymes : certaines sont spécifiques des pénicillines ou des céphalosporines et sont appelées pénicillases ou céphalosporinases, d'autres sont actives sur

plusieurs antibioti β -lactamases ques. La production des β -lactamases par les bactéries dépend d'un gène plasmidique et est induite par la présence de β -lactamines. Les bactéries Gram négatif produisent une grande variété de, codées par des gènes chromosomiques ou extra-chromosomiques. Les enzymes « chromosomiques » sont essentiellement des céphalosporinases et leur synthèse est induite, alors que les autres ont un spectre plus étendu et sont plutôt constitutives. Les β -lactamases hydrolysent le groupement fonctionnel des antibiotiques. Le ceftiofur présente, comme la plupart des céphalosporines de troisième génération, un groupement oxy-imine qui lui confère une plus grande stabilité au niveau du noyau β -lactame, ce qui réduit sa sensibilité aux β -lactamases.

- spectre d'action

Le spectre d'action des céphalosporines s'accroît au fur et à mesure des générations, sur les Gram -. Les céphalosporines de troisième génération possèdent ainsi une forte activité vis-à-vis des bactéries Gram -, tout en conservant une bonne activité sur les bactéries Gram +.

Le ceftiofur est actif in vitro sur les germes suivants : *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida*, *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteroides melaninogenicus* (germes anaérobies), *Haemophilus somnus*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Escherichia coli*, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Dublin (bactéries Gram-), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus suis* (bactéries Gram+) (Yancey, 1987).

II.3.pharmacocinétique

- absorption

Le ceftiofur est rapidement absorbé dans le sang après une injection IM ou SC (Beconi-Barker, 1996). Le pic de concentration sérique après une injection IM est obtenu après 30 à 45 minutes (Brown, 1999).

Comme toutes les céphalosporines, la résorption digestive du ceftiofur est médiocre (instabilité en milieu acide) (Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus, 2002).

- métabolisme

Rapidement, le ceftiofur est métabolisé en desfuroylceftiofur et acide furoïque dans toutes les espèces. Le temps de demi-vie de la forme parentale du ceftiofur est de moins de 5 minutes (Brown, 1999).

Il n'y a plus de ceftiofur détectable dans le plasma une heure une injection IV ou IM de ceftiofur (sous forme de sel de sodium) à la dose de 1 mg/kg.

Le premier métabolite du ceftiofur est le desfuroylceftiofur (DFC), qui résulte du clivage du pont thio-ester (il conserve les groupements actifs du ceftiofur) : c'est la forme active du ceftiofur. Le DFC est retrouvé dans le plasma sous forme libre. Il possède un groupement sulfhydryl, un groupement réactif qui permet de créer des liaisons avec diverses molécules ou avec une autre molécule de DFC : DFC-S-S-GSH, DFC-S-S-cystéine, DFC-S-S-DFC. Ces conjugués peuvent libérer le DFC dans les conditions favorables et constituent probablement une « réserve » de DFC (Beconi-Barker, 1996). Le degré de liaison du DFC avec les protéines varie avec l'âge de l'animal : il reste majoritairement sous forme libre chez les jeunes veaux et se trouve essentiellement sous forme liée chez les adultes (Brown, 1999) (Hornish, 2002). Le volume de distribution du ceftiofur diminue après trois mois (Brown, 1999).

Le ceftiofur et son principal métabolite, le DFC, ont une activité similaire face aux bactéries Gram – et aux streptocoques, mais le DFC est moins efficace contre les staphylocoques (Salmon et coll., 1996).

- élimination

Plus de 95% du ceftiofur est éliminé dans les premières 24 heures après injection : 61 à 77% (du ceftiofur et de ses métabolites) sont excrétés par voie urinaire, le reste par voie fécale. Une petite partie est excrétée sous forme de ceftiofur, la majorité sous forme de DFC et de DFC-cystéine (Brown, 1999).

- résidus

Dans toutes les espèces, l'organe dans lequel les résidus sont la plus importants est le rein, puis dans l'ordre décroissant, le foie, les poumons, le tissu graisseux et le muscle squelettique. La quantité de DFC détectable 5 jours après un traitement de 5 jours (1mg/kg de ceftiofur sous forme de sel de sodium) passe sous la limite de détection (HPLC) (Beconi-Barker, 1996).

Pour les deux formes commerciales du ceftiofur, il n'y a pas de résidu dans le lait car la diffusion des molécules dans le lait à partir de la circulation systémique est limitée (Brown, 1999).

- temps de demi-vie :

La demi-vie du ceftiofur chez les vaches et les veaux est plus élevée que celle des autres céphalosporines (de 9 à 12 heures). Si la plupart des céphalosporines doivent être administrées plusieurs fois par jour, ce n'est pas le cas du ceftiofur.

- volume de distribution :

Le volume de distribution est élevé (0.393 l/kg) ce qui indique une bonne distribution tissulaire (Soback, 1989). Il a toutefois tendance à diminuer avec l'âge et atteint 0.284l/kg chez le veau de trois mois (Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus, 2002).

Le ceftiofur a une distribution extracellulaire, comme les autres céphalosporines.

- antibiotique temps-dépendant :

Les céphalosporines en général sont des antibiotiques temps-dépendant, le critère à prendre en compte est donc le temps pendant lequel la concentration sérique ou plasmatique reste supérieure à la CMI des bactéries (Brown, 1999).

Huit heures après une administration de 2 mg/kg (IV ou IM) chez des vaches, il reste suffisamment de ceftiofur - ou métabolite actif - pour qu'il y ait une réelle efficacité

thérapeutique. En prenant en compte le volume de distribution et les CMI faibles pour les E. coli et les autres bactéries, une seule dose par jour de 2mg/kg (IM) semble suffisante (Soback, 1999).

II.4.toxicité

L'effet toxique principal chez l'homme est une réaction d'hypersensibilité ; ces réactions sont rares en médecine vétérinaire, particulièrement lors de la première utilisation chez un animal. Cette faible toxicité des céphalosporines fait de ces molécules des antibiotiques de choix pour le traitement des septicémies. Des épisodes de fièvre ont également été décrits après administration à des hommes et à des animaux.

La seule céphalosporine qui soit régulièrement associée à des effets toxiques est la céphaloridine. Le potentiel toxique est augmenté sur des individus ayant déjà des lésions rénales et lorsque d'autres molécules néphrotoxiques sont administrées en même temps. La néphrotoxicité associée aux céphalosporines ne concerne pas les veaux nouveau-nés. (Wilcke, 1991)

II.5.indications et utilisations actuelles

Le ceftiofur a été introduit en médecine vétérinaire en 1988 sous la forme de sel de sodium administré par voie IV, pour le traitement des troubles respiratoires des bovins.

Actuellement, les indications comprennent les affections respiratoires et les affections du pied (panaris) chez les bovins (fiche technique – annexe 5)

Les posologies sont de 1 mg/kg/j pour les bovins.

Des données cliniques récentes suggèrent que le ceftiofur peut être utilisé dans le traitement des métrites post-partum ainsi que les panaris et des kératoconjunctivites infectieuses.

Le ceftiofur est également utilisé de manière empirique pour traiter les septicémies des veaux. Une récente étude a également montré que le ceftiofur utilisé à la dose de 5 mg/kg en intramusculaire par jour pendant 5 jours était efficace sur le plan clinique, et sur l'excrétion fécale des salmonelles (Fecteau, 2003).

DEUXIEME PARTIE

I. Matériel et méthodes

I.1. animaux

Seize veaux nouveaux-nés, mâles ou femelles, âgés de moins de un jour, de race Prim'Holstein, charolaise ou croisée, provenant d'élevages de l'Allier ont été inoculés. Les veaux ont été séparés de la mère dès la naissance et n'ont pas reçu de colostrum. Chaque veau a été identifié par un numéro de boucle posée dans l'élevage d'origine. Les animaux ont été inclus au fur et à mesure de leur naissance (du 1.12.03 au 18.12.03).

Les animaux étaient attachés et séparés les uns des autres par une distance d'au moins deux mètres.

Les veaux ont été nourris avec du lait de remplacement (Néobion®, annexe 2), au biberon, deux fois par jour (matin et soir). Ils recevaient 4 litres par jour ; s'ils ne buvaient pas, ils n'étaient pas alimentés à l'aide d'une sonde.

I.2. inoculum (cf. annexe 3)

L'inoculum a été préparé à chaque inclusion de veaux (LDA 03)

I.2.a. description de la souche

Sur un essai préliminaire, le veau est mort dans les 12 heures suivant l'inoculation avec des signes cliniques de septicémie. La souche a donc été considérée comme pathogène.

Cette souche est sensible au ceftiofur.

La souche inoculée est la souche 487 d'*Escherichia coli* septicémique type O78:K-, porteuse du gène Vir: souche d'origine bovine, isolée en France en 1984. Le pouvoir pathogène chez la souris (DL50 entre log 6 et log 7.5 par injection intra péritonéale à la souris) a été évalué par Michel Contrepois (INRA Theix).

I.2.b principe

1. Isolement de la souche de E coli sur gélose au sang.
2. Préparation d'une suspension bactérienne en eau physiologique.
3. Ensemencement d'un flacon de trypticase soja.
4. Incubation 4 heures à 37 °C et numération en UFC par ml
5. Numération de l'inoculum : 10^9 à 10^{10} UFC /ml de *E. coli* O78 :K-, porteur du gène Vir.

I.3.ceftiofur (cf. annexe 1)

Excenel® lyophilisat 1 gramme, présentation commerciale.

Composition :

Ceftiofur (sous forme de sel de sodium)	1g
Phosphate monopotassique	28 mg
Solution d'hydroxyde de sodium 10 p. cent q.s.	pH 7,0-7,2

I.4.constitution des lots et contrôle des animaux à l'entrée

Les animaux ont été répartis dès leur arrivée dans les lots expérimentaux selon une table de randomisation (huit veaux dans chaque groupe). Un examen clinique a été systématiquement réalisé avant l'inoculation. (cf fiche clinique annexe 6)

Les animaux ont été pesés à leur arrivée (tableau 11), rasés aux sites de prélèvements de sang et d'injection du ceftiofur.

Une prise de sang a été faite sur chaque veau pour vérifier la concentration en protéines totales ; si elle était supérieure à 50 g/L, le veau n'était pas inclus, car on considérait qu'il avait reçu du colostrum.

Tableau 11 - Poids en kg des veaux à leur arrivée

Veaux non traités

N° veau	Poids (kg)
2	40
3	47
7	48
9	45
12	39
13	51
16	50
17	50
<i>Moyenne</i>	<i>46</i>
<i>Ecart-type</i>	<i>4,6</i>

Veaux traités

N° veau	Poids (kg)
4	53
6	50
5	51
8	40
11	50
10	40
14	49
15	40
<i>Moyenne</i>	<i>47</i>
<i>Ecart-type</i>	<i>5,6</i>

Tableau 12 - Valeurs des concentrations en protéines totales sériques des veaux à leur arrivée (g/L)

Veaux non traités

N° veau	Ptot (g/L)
2	48
3	44
7	49
9	49
12	47
13	50
16	50
17	50
<i>Moyenne</i>	<i>48</i>
<i>Ecart-type</i>	<i>2,1</i>

Veaux traités

N° veau	Ptot (g/L)
4	41
6	42
5	45
8	45
11	42
10	48
14	48
15	50
<i>Moyenne</i>	<i>45</i>
<i>Ecart-type</i>	<i>3,3</i>

I.5.inoculation

L'inoculum a été administré par voie orale, voie majeure de contamination dans les conditions naturelles. (cf partie I)

Les veaux ont reçu au préalable 500 ml de bicarbonate de sodium à 1.4%, afin d'alcaliniser le contenu de la caillette et d'éviter une destruction des bactéries inoculées. Le titre de l'inoculum était de 10^9 à 10^{10} UFC/mL, la culture était en phase de multiplication. Les veaux ont été inoculés avec 50 ml de l'inoculum à l'aide d'une seringue droguese.

I.6.surveillance clinique

Les animaux ont été placés sous surveillance, avec examen clinique général toutes les deux à trois heures, jusqu'à ce qu'apparaissent les signes cliniques de septicémie. Une fiche clinique type a été renseignée (annexe 6) pour chaque veau jusqu'à leur mort ou leur euthanasie.

Cinq critères cliniques ont été retenus pour l'attribution d'une note clinique globale (tableau 13) : la température rectale, le réflexe de succion, la capacité au relever, le comportement (attitude générale), l'appétit. Ces critères ont été choisis d'après les références bibliographiques, ils permettent de faire un diagnostic clinique de la septicémie dans des conditions expérimentales. Une note de 1 à 3 a été attribuée pour chaque symptôme (une note de 15 correspond à un veau en bonne santé). Lorsque la note globale était inférieure à de 11, les animaux ont été considérés comme malades et traités dans les 6 heures.

Après le début du traitement, les animaux étaient suivis cliniquement toutes les 6 heures puis matin et soir jusqu'à leur mort ou leur euthanasie.

Tableau 13. Critères d'évaluation clinique et note attribuée pour chaque critère

Température	$\geq 38^{\circ}$ et $\leq 39^{\circ}$	3
	$\geq 37^{\circ}5$ et $< 38^{\circ}$ ou $> 39^{\circ}$ et $\leq 39^{\circ}5$	2
	$< 37^{\circ}5$ et $> 39^{\circ}5$	1
Réflexe de succion	Normal	3
	Diminué	2
	Absent	1
Aptitude au relever	Normale	3
	Diminuée	2
	Absente	1
Appétit	Normal	3
	Diminué	2
	Absent	1
Comportement (attitude générale)	Normal	3
	Altéré	2
	Comateux	1

I.7.modalités de traitement

Les veaux faisant partis du lot des animaux à traiter ont reçu, lorsqu'ils étaient cliniquement malades, 3 ml/50 kg de ceftiofur (ce qui correspond à une dose de 3 mg/kg/jour) par voie intraveineuse, 3 fois à 24 heures d'intervalle. Aucun autre traitement n'a été administré pendant la durée de l'expérience (pas de réhydratation par voie orale, de perfusion ou de traitement du choc). Sur le lot témoin, aucun traitement n'a été administré.

I.8. analyses biochimiques et bactériologiques

- analyses biochimiques

A leur arrivée, tous les animaux ont subi un prélèvement sanguin afin de réaliser :

- un dosage des protéines totales (tableau 12)
- un dosage de différents paramètres biochimiques (tableau 14)

Les veaux traités ont été à nouveau prélevés au moment de la première injection de ceftiofur pour évaluer les mêmes paramètres.

Tableau 14 – Valeurs mesurées et paramètres calculés à partir des prélèvements sanguins

Paramètres mesurés

K ⁺	Concentrations en ion potassium (mmol/L)
Na ⁺	Concentrations en ions sodium (mmol/L)
pH	Activité en ions hydrogène
Cl ⁻	Concentrations en ions chlorure (mmol/L)

pCO ₂	Pression partielle en anhydride carbonique (mmHg)
HCO ₃ ⁻	Concentration en bicarbonate (mmol/L)
Ptot	Concentration en protéines totales (g/L)
Hb	Concentration en hémoglobine totale (g/L)

Paramètres calculés

TA	Trou anionique (mmol/L)
Ht	Hématocrite (%)
EBec	Excès de bases (liquides extra-cellulaires) (mmol/L)
EBsg	Excès de bases (sang total) (mmol/L)
TCO ₂	CO ₂ total (mmol/L)
SID	Strong ion difference (mmol/L)
SIG	Trou ionique fort (mmol/L)
Atot	Tampons non volatils (mEq/L)

- hémocultures : des hémocultures ont été réalisées toutes les 6 heures à partir de I+6h avec au maximum quatre hémocultures.

Le sang a été prélevé à la veine jugulaire, après nettoyage à l'alcool de la zone de prélèvement. 10 à 15 ml de sang ont été prélevés à chaque fois, avec du matériel à usage unique, puis injectés dans un flacon contenant le milieu de culture (milieu HémoLineND). Les flacons ont été mis à l'étuve (37.5°C), jusqu'à ce qu'ils soient acheminés au laboratoire d'analyse (LDA 03).

- bactériologies : lors de l'autopsie des animaux, trois prélèvements ont été réalisés et placés dans des pots stériles:

- le caillot cardiaque ; si la coagulation n'avait pas eu le temps de se faire, du sang était prélevé à la seringue à travers le myocarde et versé dans le pot prévu pour la bactériologie

- un morceau de foie

- un morceau de rein

Les prélèvements ont été apportés dans un délai maximum de 24 heures au laboratoire d'analyse (LDA 03).

o histologies

Au cours de l'autopsie, les prélèvements suivants ont été faits en vue d'une analyse histologique : myocarde, foie, rein, rate, nœud lymphatique iléal, duodénum, jéjunum, iléon, héli-encéphale, membranes synoviales (carpe et tarse). Les échantillons ont été placés dans des pots remplis de formol à 10 % ; ils ont été analysés à l'ENVT.

I.9. méthode de mise en évidence d'*Escherichia coli* O78+ à partir d'hémocultures et d'organes (annexe 4)

1. repiquage du bouillon d'hémoculture sur gélose Drigalski et ensemencement du caillot cardiaque et des organes sur gélose Drigalski et bouillon trypcase soja

2. incubation 24 heures à 37 °C des géluses et des bouillons

3. isolement sur gélose non sélective des colonies suspectes d'*E. Coli* et repiquage des hémocultures et des bouillons trypcase soja sur gélose Drigalski si isolement direct négatif

4. identification biochimique

5. sérotypage

6. ccnservation des souches d' *E. Coli*

II.Résultats

II.1.clinique

Sur 16 veaux inoculés, 14 ont été atteints de signes cliniques de septicémies.

Les 6 veaux appartenant au groupe « non traité » et avec des signes cliniques de septicémie sont morts.

Dans le groupe des animaux traités, 7 veaux sur 8 ont survécu, un est mort au cours du traitement.

II.1.a. apparition des symptômes

Les symptômes sont apparus en moyenne 16 heures après l'inoculation (14 h chez les veaux non traités, 18h chez les veaux traités). Deux veaux (veau n°12 et le n°13) n'ont pas présenté de signes cliniques (tableau 15 et graphique 1)

Graphique 1 – Répartition des délais d'apparition des signes cliniques

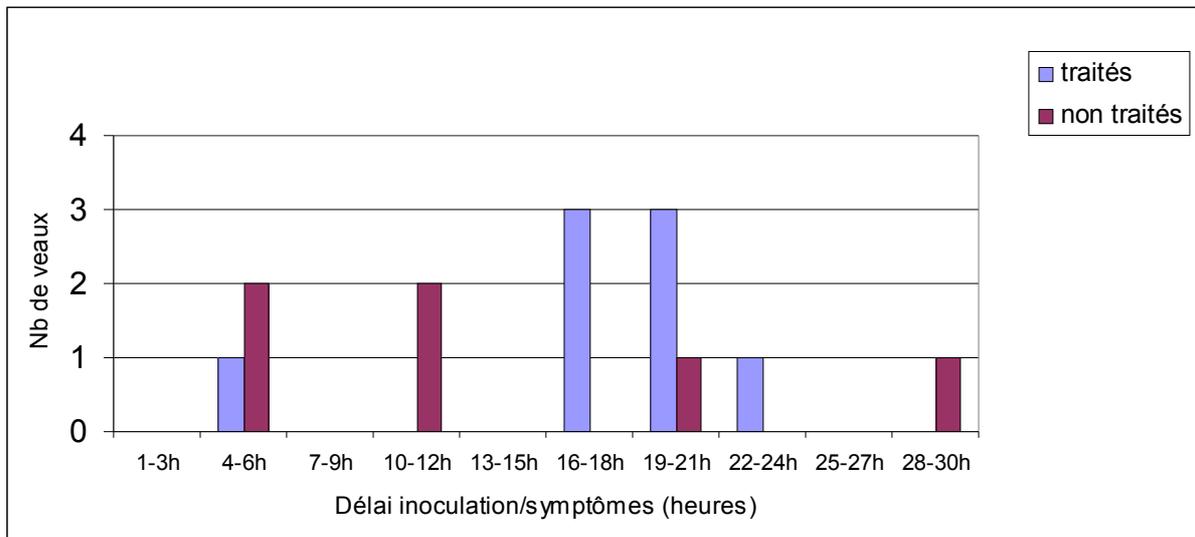


Tableau 15 – Délais inoculation/symptômes (en h) chez les veaux traités et non traités

Veaux non traités

N° veau	Délais (heures)
2	20
3	10
7	30
9	6
12	pas de symptôme
13	pas de symptôme
16	6
17	12
<i>Moyenne</i>	<i>14</i>
<i>Ecart-type</i>	<i>9,4</i>
<i>Valeurs minimum et Maximum</i>	<i>6 – 30</i>

Veaux traités

N° veau	Délais (heures)
4	18
6	24
5	20
8	18
11	6
10	21
14	20
15	18
<i>Moyenne</i>	<i>17,9</i>
<i>Ecart-type</i>	<i>5,3</i>
<i>Valeurs minimum et maximum</i>	<i>6 -24</i>

Sur les veaux avec des symptômes de septicémie, les signes cliniques suivant ont été observés:

- modification du comportement (attitude générale) : dans 14 cas sur 14
- impossibilité du relever : 12 sur 14
- diminution ou absence du réflexe de succion : 11 sur 14
- diminution ou absence d'appétit : 9 sur 14
- température rectale sur les 16 veaux: normale : 5 sur 14 ; hyperthermie : 1 sur 14 ;
hypothermie : 8 sur 14

Dès la sixième heure après inoculation, on pouvait observer une différence clinique entre des veaux malades et des veaux sains, pour les critères suivants : appétit, comportement, réflexe de succion, aptitude au relever. Dès la douzième heure, on pouvait distinguer les veaux malades des veaux sains (graphiques 3a et 3b).

La température rectale des veaux malades était augmentée ou diminuée ; toutefois, pour les veaux non traités, sauf un, l'hypothermie était la plus fréquente en fin d'évolution de la maladie.

En ce qui concerne la note clinique, 6 à 12 heures après l'inoculation, la note clinique globale des veaux malades était inférieure à celle des deux veaux non malades (graphique 1).

II.1.b.évolution après traitement

Les veaux ont récupérés cliniquement 12.4 ± 8.5 heures après le début du traitement, c'est-à-dire que leur note clinique globale était à nouveau supérieure à 11 (tableau 16).

Tableau 16 – Délais de récupération (en heures) des veaux traités

N° veau	Délais (heures)
4	18
6	24
5	20
8	pas de récupération: mort 34 heures après inoculation
11	6
10	21
14	20
15	18
<i>Moyenne</i>	<i>18.1</i>
<i>Ecart- type</i>	<i>5,7</i>

Tableau 17 – Délais de guérison (en heures) des veaux traités

N° veau	Délais (heures)
4	18
6	24
5	20
8	pas de guérison : mort 34 heures après inoculation
11	6
10	21
14	20
15	18
<i>Moyenne</i>	<i>18.1</i>
<i>Ecart-type</i>	<i>5,7</i>

Ils étaient cliniquement guéris en 21.4 ± 11.4 heures : note clinique supérieure ou égale à 14. Certains ont gardé une température rectale supérieure à la normale (tableau 17).

II.1.c. létalité

En moyenne, la mort est survenue 9 heures après l'apparition des symptômes (valeur minimum : 3 heures, valeur maximum : 25 heures) (tableau 18).

Tableau 18 – Délais entre l'apparition des symptômes et la mort (en heures)

Veaux non traités

N° veau	Délais (heures)
2	7.5
3	4
7	6
9	3
12	Pas de symptôme
13	Pas de symptôme
16	25
17	8
<i>Moyenne</i>	<i>8.9</i>
<i>Ecart-type</i>	<i>8,1</i>

Veaux traités

N° veau	Délais (heures)
8	16

II.2.bactériologies et hémocultures

Des *E. coli* O78 ont été retrouvés chez 14 des 16 animaux inoculés (88%) et chez 12 des 14 veaux avec des signes cliniques (86%) (tableau 19):

- chez un veau (n°17, non traité), seules les analyses bactériologiques réalisées sur les organes (caillot cardiaque, foie, rein) ont révélé la présence d'*E. coli*

- chez 5 veaux (n° 4, 5, 8, 10, 11, tous traités), les *E. coli* ont été retrouvés uniquement à partir des hémocultures

- chez les autres veaux (n° 2, 3, 7, 12, 9, 13, 16 tous non traités et les n° 6, 14, 15, traités) à la fois les hémocultures et les analyses bactériologiques réalisées sur les organes ont révélé la présence d'*E. coli*.

II.2.1. veaux traités

Tableau 19 – récapitulatif des résultats des bactériologies- veaux traités

Hémoculture(s) positive(s)	Caillot cardiaque	Foie	Rein
8/8	0/8	3/8	1/8

- hémocultures

Tous les veaux traités avaient au moins une hémoculture positive pour la recherche d'*E. coli*. O78 : la première hémoculture positive apparaît dans tous les cas dans les 12 heures suivant

l'inoculation. Pour 7 veaux sur les 8, la première hémoculture est positive ; pour un seul veau (n° 15), les colibacilles n'ont été mis en évidence qu'à la deuxième hémoculture.

- analyses bactériologiques réalisées sur les organes

Sur 5 veaux (n°4, 5, 8, 10, 11) aucune bactériologie n'a révélé la présence d'E. coli O78+.

Dans deux cas, deux bactériologies étaient positives sur le foie (n° 14 et 15).

Les bactériologies faites sur le foie et le rein du veau n°6 étaient positives.

Tableau 20 - Résultats des analyses bactériologiques réalisées sur les organes et les hémocultures - Veaux non traités

N° veau	hémocultures				analyses bactériologiques post-mortem				autres souches d' <i>E.coli</i> ****
	I +6h*	I +12h	I +18h	I +24h	Caillot cardiaque	Foie	Rein	Autres prélèvements	
2	-	-	NF**	NF	-	-	-		oui
3	+	NF	NF	NF	+	-	+		oui
7	+	+	+	+	-	-	+		oui
9	-	NF	NF	NF	-	-	-		oui
12	+	-	+	+	+	+	+	poumon :+ liquide articulaire : -	oui
13	+	-	+	+	+	+	+	liquide articulaire : -	oui
16	-	+	+	+	+	-	-		oui
17	-	-	-	-	+	+	+		oui

* inoculation + 6 heures

** NF : non fait, car veau mort

*** prélèvements faits lors de l'autopsie en fonction de la clinique ou des lésions macroscopiques observées

**** les souches d'*E. coli* retrouvées sont O78 –

Tableau 21 – Résultats des analyses bactériologiques réalisées sur les organes et les hémocultures - Veaux traités

N° veau	hémocultures				analyses bactériologiques post-mortem				autres souches d'E.coli ****
	I +6h*	I +12h	I +18h	I +24h	Caillot cardiaque	Foie	Rein	Autres prélèvements ***	
4	+	+	+	-	-	-	-		oui
5	+	-	+	-	-	-	-		oui
6	+	+	+	-	-	+	+		oui
8	+	-	-	-	-	-	-		oui
10	+	-	-	-	-	-	-		oui
11	+	-	-	+	-	-	-	liquide articulaire : -	oui
14	+	+	+	-	-	-	-		
15	-	+	+	-	-	-	-		oui

* inoculation + 6 heures

** NF : non fait, car veau mort

*** prélèvements faits lors de l'autopsie en fonction de la clinique ou des lésions macroscopiques observées

**** les souches d'*E. coli* retrouvées sont O78 –

Tableau 22 – Nombre d'hémocultures réalisées pour chaque veau

Veaux non traités

N° veau	Nb d'hémocultures
2	2
3	1
7	4
9	1
12	4
13	4
16	4
17	4

Veaux traités

N° veau	Nb d'hémocultures
4	4
6	4
5	4
8	4
11	4
10	4
14	4
15	4

II.2.2. veaux non traités

Tableau 23 – récapitulatif des résultats des bactériologies- veaux non traités

	Hémoculture(s) positive (s)	Caillot cardiaque	Foie	Rein
Veaux malades	3/6	5/8 ou 3/6	1/6	3/6
Veaux non malades	2/2	2/2	2/2	2/2

- hémocultures

Sur trois veaux (n° 2, 9, 17) aucune hémocultures n'a été positive. Ces trois veaux sont morts avant la réalisation des quatre hémocultures.

Chez les autres veaux, la première hémoculture positive apparaît dans les 12 heures suivant l'inoculation.

Rq : sur les veaux (n° 12 et 13) qui n'étaient pas tombés malades, certaines hémocultures ont été positives pour la recherche d'*Escherichia coli* 078+.

- analyses bactériologiques réalisées sur les organes

Chez deux veaux (n° 2 et 9), aucune bactériologie n'a révélé la présence d'*E. coli* de la souche inoculée.

II.3.résultats des galeries API

Toutes les souches O78 ont un profil biochimique à peu près identique. Trois variations sont notées :

5/74565543420 : arginine dihydrolase ; cette variation est retrouvée sur les veaux et les souches suivantes :

- veau n°4 : hémoculture I+12h
- veau n°5 : hémoculture I+6h et hémoculture I+18h
- veau n°6 : hémocultures I+6h, I+12h et I+18h, foie et rein
- veau n°7 : hémocultures I+6h, I+12h, I+18h et I+24h, foie
- veau n°8 : hémoculture I+6h
- veau n°10 : hémoculture I+6h
- veau n°11 : hémoculture I+6h et hémoculture I+24h
- veau n°12 : hémocultures I+6h, I+18h et I+24h, caillot cardiaque, foie, rein et poumon
- veau n°13 : hémocultures I+6h, I+18h et I+24h, caillot cardiaque, foie et rein
- veau n°14 : hémocultures I+6h, I+12h, I+18h, foie
- veau n°15 : hémocultures I+12h et I+18h, foie
- veau n°16 : hémocultures I+6h et I+24h, caillot cardiaque
- veau n°17 : foie et rein

7456/76643420 : β glucosidase ; cette variation est retrouvée sur les veaux et les souches suivantes :

- veau n°3 : hémoculture I+6h
- veau n°4 : hémocultures I+6h et I+12h
- veau n°10 : hémoculture I+6h
- veau n°14 : foie

7456554340/20 : sorbitol (acidification) : cette variation est retrouvée sur les veaux et les souches suivantes :

- veau n°3 : hémoculture I+6h
- veau n°4 : hémocultures I+6h, I+12h et I+18h
- veau n°5 : hémocultures I+6h et I+18h
- veau n°6 : hémocultures I+6h, I+12h et I+18h, foie ,rein
- veau n°7 : hémocultures I+6h, I+12h, I+18h et I+24h,foie et rein
- veau n°10 : hémoculture I+6h
- veau n°11 : hémocultures I+6h et I+24h

- veau n°12 : hémocultures I+6h, I+18h et I+24h, caillot cardiaque, foie, rein et poumon
- veau n°13 : hémocultures I+6h, I+18h et I+24h, caillot cardiaque, foie, rein
- veau n°14 : hémocultures I+6h, I+12h et I+18h, foie
- veau n°15 : hémocultures I+12h, I+18h ,foie
- veau n°16 : hémocultures I+12h, I+18h et I+24h, caillot cardiaque
- veau n°17 : foie, rein

II.4.résultats des sérotypages des souches O78- et des PCR (annexe 8)

- sérotypages

Quelques souches de colibacille isolées par hémoculture ou sur organes et négatives en antigène O78 ont été sérotypées (UMR INRA-ENVT 1225 - E. Oswald) par analyse sur antigène O, de 1 à 181: les sérogroupes retrouvés étaient O9, O73, O83, O106, O137, O147, O153, sérogroupes classiques des septicémies, excepté le séro groupe O153. (cf partie I.1.)

- PCR (UMR INRA-ENVT 1225 - E. Oswald)

Aucune des souches testées, quelles soient O78 ou pas, ne possédaient les facteurs de virulence eae ou stx.

Les PCR réalisées sur les souches d' *E. coli* O78 ont permis la mise en évidence des facteurs de virulence cnf et cdt (plasmide Vir), aucune le fimbriae P.

Une des souches O78 – possédait les facteurs de virulence cnf et cdt (prélèvement 02026440.04.003 hémoculture I+18h du veau 4).

Sept des souches O78 négatives possèdent le fimbriae P.

II.3.histologie

Les analyses histologiques des foies des veaux n°6, 7, 10, 11, 12, 13 et des reins des veaux n° 6, 7, 8, 9, 10, 13 n'ont pas révélé de lésion significative. (annexe 7)

II.4.analyses biochimiques (graphiques 9a,b,c à 21a,b,c) (tableaux 24,25)

Des comparaisons ont été réalisées entre les moyennes des groupes traités et non traités au moment de l'inoculation et entre les moyennes du groupe « traité » au moment de l'inoculation et du début du traitement. Ces comparaisons ont été effectuées à l'aide du test de Student, corrigé par le test d'Aspin-Welch lorsque les variances n'étaient pas homogènes. Les valeurs prédictives (p) inférieures à 0.05 ont été considérées comme significatives.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes au moment de l'inoculation, sauf pour les concentrations en protéines totales (la moyenne du lot des animaux non traités étaient de 5, celle des animaux traités de 4.5).

Chez les veaux traités, certains paramètres ont évolué de manière significative ($p < 0,05$): Na^+ , Cl^- , TA, EBec, EBsg, TCO_2 , SIG, HCO_3 , Ptot.

Chez les veaux traités, on observe, au moment de commencer le traitement, de manière significative : une hyponatrémie, une hypochlorémie, une augmentation de l'EBsg, de l'EBec et du SIG.

On observe, chez les veaux traités au moment de l'initiation du traitement, une acidose respiratoire avec une augmentation de la pCO_2 . L'augmentation de la bicarbotémie est compensatrice.

Tableau 24 - Veaux non traités – valeurs à l'inoculation

N °veau	K+ mmol/L	Na + mmol/L	pH	Cl- mmol/L	TA mmol/L	EBec mmol/L	Poids kg	Ht %	pCO2 mmHg	HCO3 mmol/L	TCO2 mmol/L	Ptot g/L	Hb g/dL	EBsg mmol/L	SID mEq/L	SIG mEq/L	Atot mEq/L
moyenne	5,03	141	7,37	100	15	5	46	34	53	31	33	50	12	4	46	-3	10
écart-type	0,39	4,80	0,06	3,15	2,39	2,67	4,59	6,11	7,13	2,66	2,73	0,21	2,04	3,97	3,11	2,53	1,07

Tableau 25 - Veaux traités – valeurs à l'inoculation et au moment de l'initiation du traitement

	K+ mmol/L	Na + mmol/L	pH	Cl- mmol/L	TA mmol/L	EBec mmol/L	Poids kg	Ht %	pCO2 mmHg	HCO3 mmol/L	TCO2 mmol/L	Ptot g/L	Hb g/dL	EBsg mmol/L	SID mEq/L	SIG mEq/L	Atot mEq/L
moyenne (inoculation)	4,9	140	7,38	98	16	6	47	34	53	31	33	4,5	12	5	47	-5	9
écart-type (inoculation)	0,36	2,83	0,09	3,11	4,03	5,37	5,60	14,2 4	7,69	4,19	4,33	0,33	1,11	5,79	1,13	4,91	1,27
moyenne (traitement)	4,7	136	7,42	94	10	12	47	37	58	37	39	44	12	12	47	0	10
écart-type (traitement)	0,39	3,11	0,04	1,25	0,76	2,70	5,60	4,66	5,04	2,36	2,36	0,32	1,51	2,93	2,36	1,60	1,60
valeur prédictive	0,148	0,046	0,235	0,008	0,001	0,009			0,003	0,200				0,018	1,000	0,021	0,741
sens de variation	↓	↓	↑	↓	↓	↑			↑	↑				↑	→	↑	↑

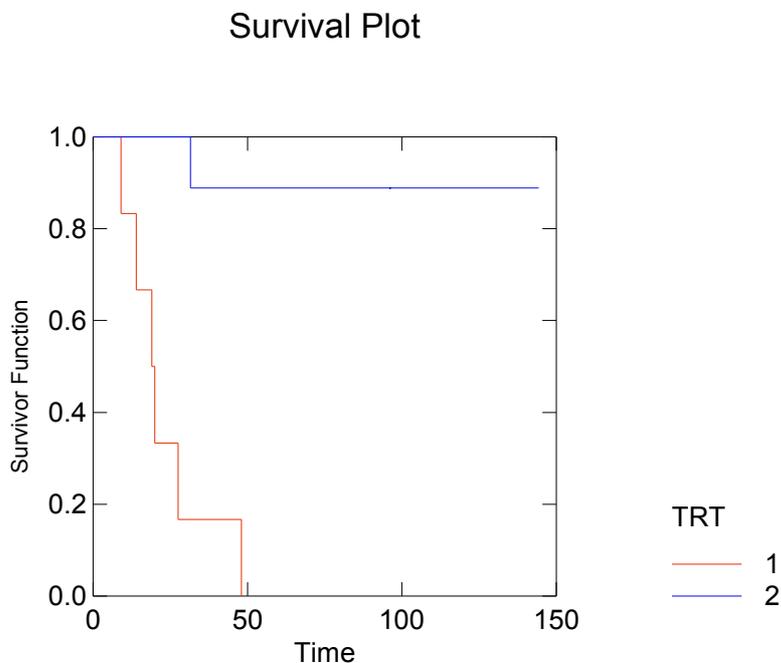
III. Discussion

III.1. efficacité du traitement au ceftiofur

III.1.a. efficacité clinique

L'activité du ceftiofur sur les colibacilles responsables de septicémie du veau de 1 jour et privé de colostrum est évidente. La mortalité a été bien maîtrisée : seul un des 8 veaux traité est mort et tous les veaux non traités sont morts ; les animaux récupèrent rapidement, en 12.4 ± 8.5 heures et sont cliniquement guéris en 21.4 ± 11.4 heures après le début du traitement. Un test de survie (« log-rank test » ou méthode de Tarone-Ware) a été réalisé : statistiquement, le traitement est efficace sur la durée d'observation clinique (graphique 2). De plus, aucun traitement adjuvant n'a été administré alors que ces traitements sont fortement recommandés dans le traitement de la septicémie (cf partie I).

Graphique 2 : Test de survie



Significance level (p value): 0.00014

En revanche, il n'a pas été possible d'évaluer les séquelles tardives éventuelles de la septicémie, comme par exemple des lésions d'arthrite, car les veaux ont été euthanasiés au plus tard à J+6.

La dose et la voie choisies pour l'administration du ceftiofur semblent donc efficaces. D'autres essais avec des doses inférieures (dose AMM) et des voies d'administration différentes pourraient être mis en œuvre, pour élargir le socle des connaissances.

III.1.b. guérison bactériologique

Chez les veaux traités, les hémocultures à I+24h ont été toutes négatives, à l'exception de celle du veau 11. Seules deux bactériologies étaient positives.

III.2. reproduction expérimentale de la septicémie

III.2.a. choix des veaux

Il était nécessaire de choisir des veaux n'ayant pas absorbé de colostrum, car le succès des infections expérimentales est limité chez les animaux ayant absorbé du colostrum, même si l'immunité n'est pas spécifique (De Rycke, 1984). Dès l'âge de 48 heures, la sensibilité des veaux diminue, même s'ils n'ont pas reçu de colostrum. Des expériences précédentes ont montré qu'induire une septicémie à des veaux qui ont reçu du colostrum est difficile voire impossible: en inoculant des veaux « colostrum + » par voie intra-veineuse Contrepois n'a pas réussi à obtenir une septicémie ; avec des veaux « colostrum - », la mort survient dans les 24 à 48 heures (Contrepois, 1986 et 1983).

Dans l'expérience, les concentrations en protéines totales étaient inférieures ou égales à 50 g/L, on peut donc considérer que les veaux n'avaient pas reçu de colostrum, ou alors du colostrum de mauvaise qualité ou en trop faible quantité.

Une autre possibilité (Van Bost, 2001) est d'administrer aux veaux un colostrum ne contenant pas d'anticorps dirigés contre la souche inoculée. Quatorze veaux ont été infectés avec une souche d'*E. coli* CNF2. Sept d'entre eux ont été inoculés avec la souche B20a qui possède les facteurs aérobactine, résistance au sérum, F17c, fimbriae d, et qui a été isolée à partir des fécès d'un veau diarrhéique. Les sept autres veaux ont été inoculés avec la souche d'*E. coli* septicémique 1404, O78 :K80, qui possède les facteurs de virulence aérobactine et F17b et isolée à partir du sang cardiaque d'un veau septicémique. D'autres veaux ont été inoculés avec une souche considérée comme non pathogène (souche 25KH09 : O101 :K+ :H-). Avant l'inoculation, les veaux avaient reçu 300mL d'un colostrum testé par agglutination et test ELISA : il n'avait aucune activité anti- B20a, 1404 et 25KH09.

Les diarrhées observées chez les veaux inoculés avec les souches CNF2 ont ainsi pu être attribuées à ces souches. Des signes d'infection générale (bactériémie ou septicémie) ont été détectés et les souches ont été isolées à partir du sang cardiaque et d'organes internes (poumons et/ou foie) ce qui a confirmé le caractère invasif des souches CNF2.

L'épithélium digestif des veaux se renouvelle après 24 heures de vie, il faut donc inoculer les veaux avant l'âge de 1 jour. Au-delà, la flore intestinale se développe et empêche par compétition l'implantation des souches pathogènes (De Rycke, 1984).

III.2.b. inoculation

- voie d'inoculation

L'objectif de l'étude était de recréer la maladie dans des conditions expérimentales permettant l'apparition « progressive » des différents signes cliniques : cette reproduction expérimentale se rapproche donc de la maladie telle qu'elle peut être observée sur le terrain. Dans les circonstances naturelles, la contamination se fait essentiellement par voie digestive. La voie orale était donc la voie d'inoculation la plus pertinente. L'inoculation par voie veineuse est éloignée des voies naturelles de contamination. De plus, elle provoque un développement rapide de la maladie et le traitement doit être mis en place dès l'inoculation.

- dose inoculée

Des veaux isolés de leur mère dès la naissance, privés de colostrum et inoculés par voie orale avec environ $5 \cdot 10^9$ *Escherichia coli* (CS31A+), sont morts rapidement (Contrepois,1990).

Dans l'expérience de Van Bost, les veaux avaient reçu 250 mL d'inoculum titré à 10^9 UFC/mL et ont été malades.

Dans notre expérimentation les veaux ont reçu 50mL de l'inoculum titré à au moins 10^9 UFC/mL.

Sur 16 veaux inoculés, 14 ont développé des signes cliniques de septicémie, ce qui représente un taux de réussite de 87,5 %.

La pertinence de la dose inoculée, par rapport aux doses lors d'infection naturelle, reste toutefois difficile à évaluer.

III.2.c. cas particulier des veaux 12 et 13

Aucun signe clinique n'a été observé sur ces deux veaux. Ils ont survécu à l'inoculation, alors que l'on a identifié des souches d'*E. coli* O78 grâce aux hémocultures et aux bactériologies.

Plusieurs hypothèses étaient envisageables :

- les *E. coli* auraient pu perdre leurs facteurs de virulence (mutation) ; or la PCR *cnf/cdt* est positive dans les deux cas, donc cette hypothèse n'est pas confirmée
- les veaux ont peut-être reçu du colostrum avant leur inclusion dans l'essai

On peut proposer d'autres hypothèses :

- un effet race (malheureusement, les races n'ont pas été relevées)
- certains veaux ne possèdent pas les récepteurs aux facteurs de virulence des colibacilles considérés.

III.3. modèle expérimental

III.3.a. suivi clinique

Dans leurs études réalisées sur des cas naturels, Lofstedt et Fecteau ont utilisé d'autres signes cliniques pour évaluer la septicémie (tableau 27). Dans notre étude, l'aspect du nombril et la présence de foyer infectieux n'étaient pas des critères utilisables. En effet, des veaux avec ces signes n'auraient pas été inclus dans l'expérience.

Le tableau clinique est, au début, dominé par un état dépressif, une diminution du réflexe de succion, une impossibilité de relever. La température reste l'élément le moins prédictif lors de septicémie : elle est souvent légèrement diminuée mais une hyperthermie a été relevée, notamment dans les cas où une atteinte articulaire a été notée.

D'autres signes cliniques ont été relevés mais ils ne semblaient pas pertinents pour le calcul d'une note clinique. En autres, la déshydratation a été évaluée à partir de l'enfoncement des globes oculaires, de la persistance du pli de peau et de l'état de réplétion des veines jugulaires. Certains veaux étaient déshydratés mais à la fin de l'évolution de la maladie. La plupart des veaux survivants ont également eu une diarrhée, également apparue en fin de traitement, ou même après.

Sur les premiers veaux inoculés, il semblait que les signes cliniques ne survenaient qu'après quelques heures (6 à 8 heures). Des observations cliniques faites toutes les trois heures semblaient suffisantes pour détecter le début de la maladie. Il apparaît toutefois que certains veaux ont été détectés tardivement, c'est-à-dire que leur note clinique était bien inférieure à 11. Une observation plus fréquente s'avère donc nécessaire.

Grâce à cette première expérience le délai d'apparition des symptômes a pu être évalué à 16.4 ± 7.3 heures en moyenne après inoculation.

L'observateur ne devrait pas savoir dans quel groupe sont répartis les veaux. L'utilisation d'un placebo devrait permettre à l'observateur de ne pas être influencé dans ses observations.

Tableau 26 – Eléments prédictifs de la septicémie choisis par différents auteurs (Fecteau and Lofstedt)

	Fecteau et coll. (1997)	Lofstedt et coll. (1999)
Age	+	+
Foyer infectieux (ombilic, plaie)	+	+
Aspect de l'ombilic	+	
Température		
Comportement (attitude générale)		
Aptitude au relever	+	+
Réflexe de succion		
Appétit		
Evaluation de l'hydratation	+	
Aspect de la sclère oculaire	+	
Aspect des fécés	+	
Variables de laboratoires		+

III.3.b. choix de la dose de ceftiofur et de la voie d'administration

La dose de 3 mg/kg/jour, hors AMM, a été choisie pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la souche bactérienne utilisée a une CMI supérieure (0,5 µg/mL) à celles des bactéries pour lesquelles le ceftiofur a une AMM (exemple des Pasteurelles : 0,06 µg/mL). La

pharmacocinétique du ceftiofur chez le veau est moins bien établie par voie veineuse que pour les autres voies. On connaît toutefois l'évolution de la concentration de ceftiofur dans le sang après une administration intraveineuse d'Excenel® lyophilisat à une dose de 2mg/kg : après 24 heures, la concentration reste supérieure à la CMI90 d'*Escherichia coli* (Sobak, 1989).

La voie veineuse permet d'obtenir une biodisponibilité maximale, souhaitable lors de bactériémie. En élevage, les voies intramusculaires et sous-cutanées sont plus souvent utilisées, d'où le choix d'une dose élevée.

III.3.c. réalisation des prélèvements bactériologiques

- prélèvements de sang pour les hémocultures

- prélèvements aseptiques

Des souches d'*E. coli* différentes de celle inoculée ont été identifiées à plusieurs reprises. Plusieurs explications sont envisageables dont celle des contaminations au cours des manipulations. Les bactéries autres qu'*E. coli* n'ont pas été identifiées et on n'a de ce fait aucune indication sur la contamination des prélèvements. Pour limiter ce risque, il est nécessaire de respecter une préparation rigoureuse de la zone de ponction, des règles strictes de prélèvement et d'injection dans le flacon du milieu de culture doivent être respectés.

Sur des bovins, de bons résultats ont été obtenus avec la méthode suivante : nettoyage à la bétadine® et à l'alcool à 70°, à trois reprises et en laissant sécher la dernière application d'alcool une minute à l'air (Powers, 1985).

L'antisepsie doit être rigoureuse : application des antiseptiques du centre vers l'extérieur, alternance alcool et produit iodé, utilisation de gants stériles et de matériel à usage unique (Euzéby, 1994)(Médaille,1999).

- quantité de sang prélevé

Le nombre de bactéries dans le sang lors de septicémie est généralement faible (souvent inférieur à 10 UFC/mL) ; les chances d'obtenir une culture positive augmentent donc avec le volume prélevé. La fréquence de positivité d'une hémoculture augmente de 3% par mL de sangensemencé, mais elle ne se modifie quasiment plus au-dessus de 30 mL. Chez un homme adulte, le volume idéal de sang prélevé est 20 mL (Zambardi-). En pratique, on prélève 10 mL sur les chiens de grande ou moyenne taille.

Toutefois, le sang exerce une action bactéricide et bactériostatique (par les anticorps, les protéines du système complémentaire, les cellules phagocytaires et par la présence éventuelle d'antibiotiques). Cette action est limitée par l'effet de dilution, obtenu en ensemençant 1 volume de sang dans 9 volumes de milieu de culture et en homogénéisant par agitation douce. La dilution inhiberait les effets bactéricides du sang (Euzéby- 1994).

Dans l'expérimentation, entre 10 et 15 mL de sang ont été prélevés et injectés dans un flacon contenant 100 mL de milieu de culture.

- fréquence des prélèvements

Lors de septicémie aiguë chez les carnivores domestiques, il est recommandé de faire trois hémocultures en une heure avec un intervalle d'au moins quinze minutes, et de faire au moins deux hémocultures avant tout traitement antibiotique.

Réaliser la première hémoculture plus précocement (avant les 6 heures post inoculation) permettrait de mieux évaluer le temps que mettent les bactéries à envahir l'organisme.

Dans notre modèle, l'hémoculture permet de détecter la septicémie avant l'apparition des signes cliniques dans 93% des cas.

o milieux sélectifs

Les milieux de cultures sélectifs permettent de sélectionner les entérobactéries, d'éliminer les autres bactéries des cultures, mais limitent les connaissances sur les contaminations des prélèvements.

III.4. résultats bactériologiques

L'interprétation des résultats d'hémocultures est variable selon le nombre et la nature des bactéries isolées :

- lorsque plusieurs hémocultures sont positives et conduisent à l'isolement de la même espèce, l'interprétation est simple : la septicémie est due à cette bactérie.
- lorsqu'il y a plusieurs hémocultures positives et des bactéries différentes, l'interprétation est plus délicate : il faut pouvoir distinguer les germes de contamination et déterminer lequel est responsable des signes cliniques.
- lorsqu'une seule espèce est présente une seule fois, l'interprétation se fait en fonction de son pouvoir pathogène: si la bactérie est connue comme pathogène, il s'agit d'une infection, si s'agit d'un germe commensal, il s'agit certainement d'une contamination.

La distinction entre une contamination et une infection nécessite donc plusieurs hémocultures consécutives (Euzéby, 1994).

Les souches d'*E. coli* isolées devraient être identiques à la souche inoculée. La présence de souches d'*E. coli* différentes de la souche inoculée peut s'expliquer par :

- contaminations aux moments des prélèvements ou des manipulations
- la présence de souches invasives, pathogènes ou commensales qui ont pris l'avantage sur les O78+ ou qui ont coopéré avec la souche inoculée. Des souches présentes dans le tube digestif des veaux peuvent profiter de l'état d'affaiblissement des veaux et de leurs défenses immunitaires pour franchir la barrière intestinale et coloniser l'organisme. En effet la toxine CNF2 permet l'entrée des bactéries qui la produisent dans les cellules épithéliales, mais aussi l'entrée d'autres bactéries CNF2- (Oswald, comm. pers.).

III.4.a. identification biochimique des *E. coli* isolées :

Le code API obtenu avec la souche d'*E. coli* inoculée est (LDA 03):

5/74565543420

Des variations dans le code obtenu pour les souches 078+ sont apparues :

Variation dans le résultat	Caractère biochimique associé
7456/76643420	β glucosidase
7456554340/20	sorbitol : acidification

Ces différences peuvent s'expliquer par des variations dans la méthode de réalisation des galeries API. Des lectures qui ne sont pas faites après le même délai d'incubation, par le même lecteur, peuvent faire varier l'interprétation.

III.4.b.sérotypage

Les résultats des galeries API et des sérotypages montrent que les souches d'*E. coli* O78- peuvent être différentes d'un veau à l'autre, ou même chez un même veau.

Plusieurs hémocultures n'ont pas permis de mettre en évidence d'*E. coli* O78 alors que les veaux avaient des symptômes de septicémie et que certains sont morts. Plusieurs hypothèses sont envisageables :

- il y avait des *E. coli* O78 mais ils n'ont pas été détectés ; en effet, les mises en culture et les sérotypages n'ont été faits qu'à partir d'une colonie typique d'*E. coli* présente sur les géloses Drigalski; dans les cas où les cultures étaient abondantes, on a donc pu repiquer des souches autres que des O78, alors qu'il y avait des O78 sur les géloses.
- les autres souches identifiées ont été plus virulentes que les O78 et ont exercé leur pouvoir pathogène.
- les souches identifiées ont traversé la paroi intestinale à la faveur de l'état de dépression du veau. En effet, les sérogroupes autres que O78 n'ont été identifiés que sur les hémocultures faites douze heures ou plus après inoculation.

Aucun antibiogramme n'a été réalisé sur ces souches, on ne sait donc pas si elles sont résistantes au ceftiofur. Le traitement au ceftiofur n'a pas limité leur émergence mais a éliminé les souches O78.

- pathotypage : détection des gènes de virulence par PCR

Sur les *E. coli* O78 isolés, on a retrouvé à chaque fois les facteurs de virulence présents sur la souche inoculée. De plus, les profils biochimiques obtenus sont les mêmes. On peut donc considérer qu'il s'agit de la souche inoculée.

Sur les autres souches :

- la PCR cnf/cdt réalisée sur le prélèvement 04.003 est négative ; il peut s'agir d'une erreur de sérogroupes, vu le résultat de la galerie API (même profil que la souche de référence)

- sur les autres souches qui ne sont pas des O78 on retrouve souvent la fimbriae P ; on peut également supposer - en admettant qu'il n'y a pas eu de contamination des prélèvements- que toutes ces souches possèdent aussi un facteur de captation du fer, puisqu'elles ont survécu dans le sang des veaux ; ces facteurs leur ont permis de coloniser l'organisme des veaux.

III.5. résultats des analyses biochimiques sanguines

Seules quelques variables ont varié de manière significative entre l'inoculation et le début du traitement. On note notamment une alcalose métabolique. Théoriquement, l'alcalose métabolique résulte de l'accumulation de HCO_3^- ou d'une perte excessive de H^+ et conduit à l'augmentation du pH. La compensation, pulmonaire, se traduit par une hypoventilation destinée à augmenter la pCO_2 . L'acidose respiratoire est associée à l'augmentation de la pCO_2 .

Les autres variations significatives ont été : une hyponatrémie, une hypochlorémie, une diminution du TA, du EBec, EBsg, SIG.

Toutefois ces résultats ne concernent que 8 veaux et il paraît difficile de conclure avec aussi peu de données. Il conviendrait d'étendre ces résultats pour :

- mieux définir les évolutions biochimiques lors de septicémie
- voir au bout de combien de temps se mettent en place les mécanismes compensateurs
- mieux définir les traitements adjuvants adéquats

La mesure des PCO_2 , pH et bicarbonatémie ainsi que le calcul du trou anionique permettent de différencier la septicémie de l'anoxie néonatale chez des veaux de moins de 48 heures.

Lors d'une anoxie, on observe une acidose métabolique et une acidose respiratoire ainsi qu'une diminution du pH sanguin. La lactatémie est supérieure à 12 mmol/L et le TA est augmenté.

CONCLUSION

Chez le veau, les septicémies actuelles sont dues dans environ 50% des cas à des *Escherichia coli*. La septicémie colibacillaire apparaît surtout chez des veaux âgés de moins d'une semaine. Un défaut de transfert de l'immunité colostrale est le plus souvent associé au développement de cette maladie. Les colibacilles responsables sont capables d'envahir l'organisme et de s'y multiplier.

Dans cette étude, la septicémie colibacillaire du nouveau-né a pu être reproduite chez des veaux âgés de moins de un jour et privés de colostrum. Chez quatorze des seize veaux inoculés, elle s'est développée en 16.4 ± 7.3 heures après inoculation. La souche inoculée a été retrouvée chez certains des veaux ayant exprimé la maladie, mais également chez les deux veaux sans symptôme. D'autres souches de colibacilles ont été retrouvées chez plusieurs veaux, mais l'étude n'a pas permis de déterminer leur origine et leur rôle éventuel.

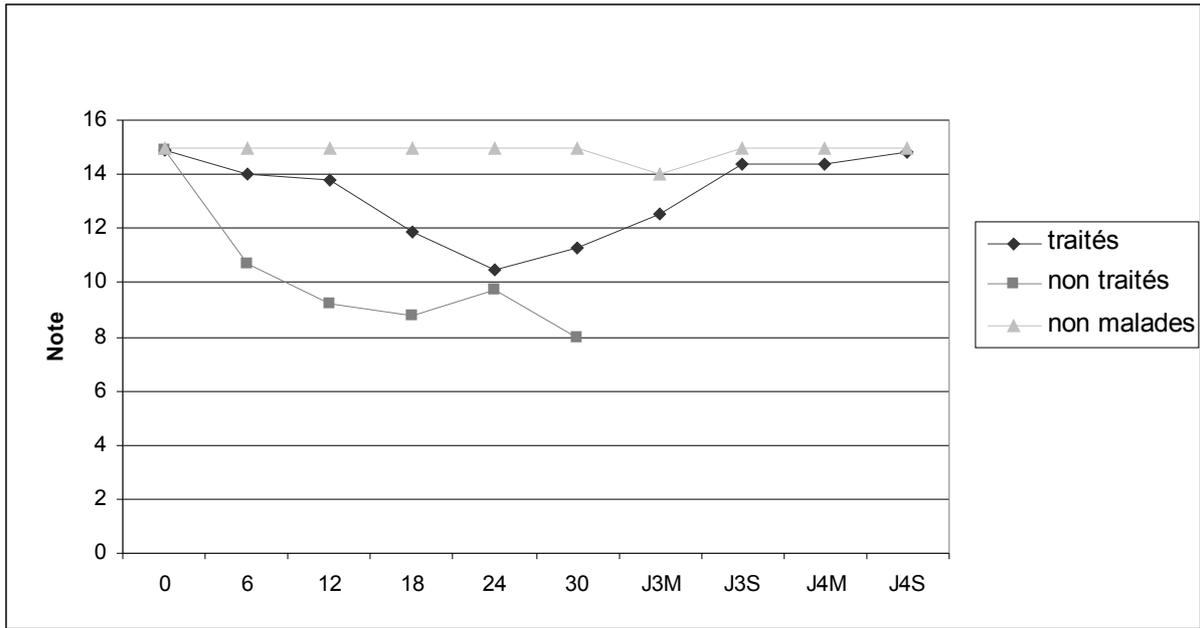
Le système de score clinique, établi à partir de cinq critères (température rectale, comportement, aptitude au relever, appétit, réflexe de succion) a permis d'évaluer l'évolution et la gravité de la maladie. Le diagnostic bactériologique est plus précoce que le diagnostic clinique mais semble difficile à utiliser en pratique.

Le ceftiofur semble avoir une bonne efficacité clinique, même en l'absence d'un traitement adjuvant.

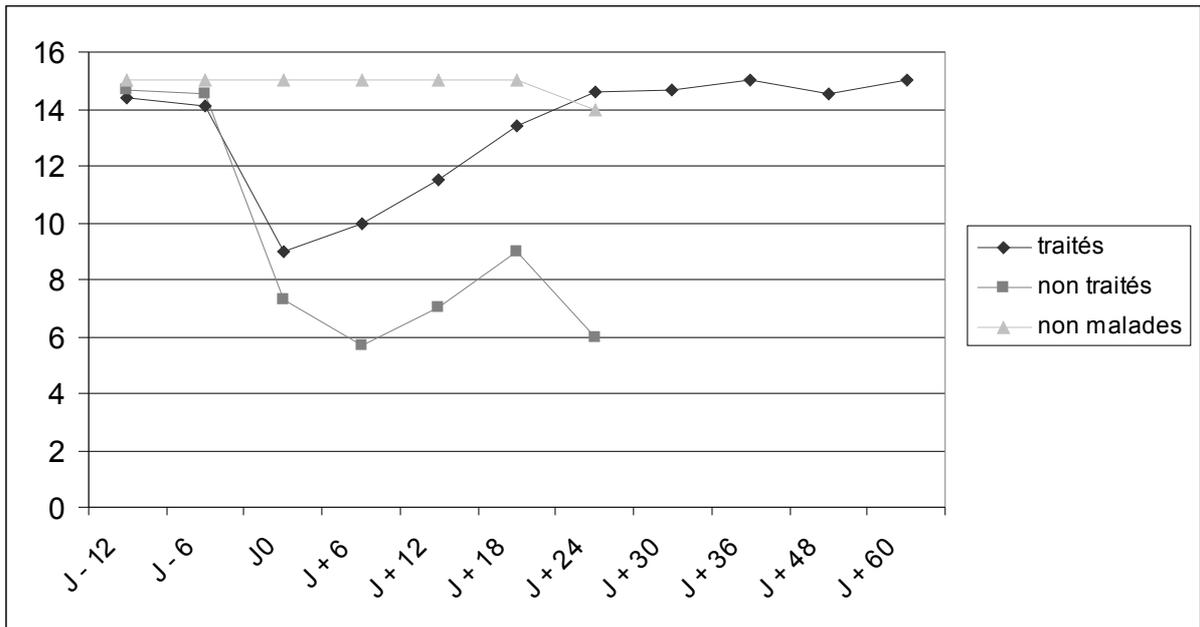
Le modèle expérimental s'avère pertinent et facile à mettre en œuvre pour tester l'efficacité curative des antibiotiques sur les septicémies des veaux.

De plus, le modèle pourrait être utilisé pour évaluer de façon élargie les perturbations acido-basiques et hydroélectriques des veaux septicémiques.

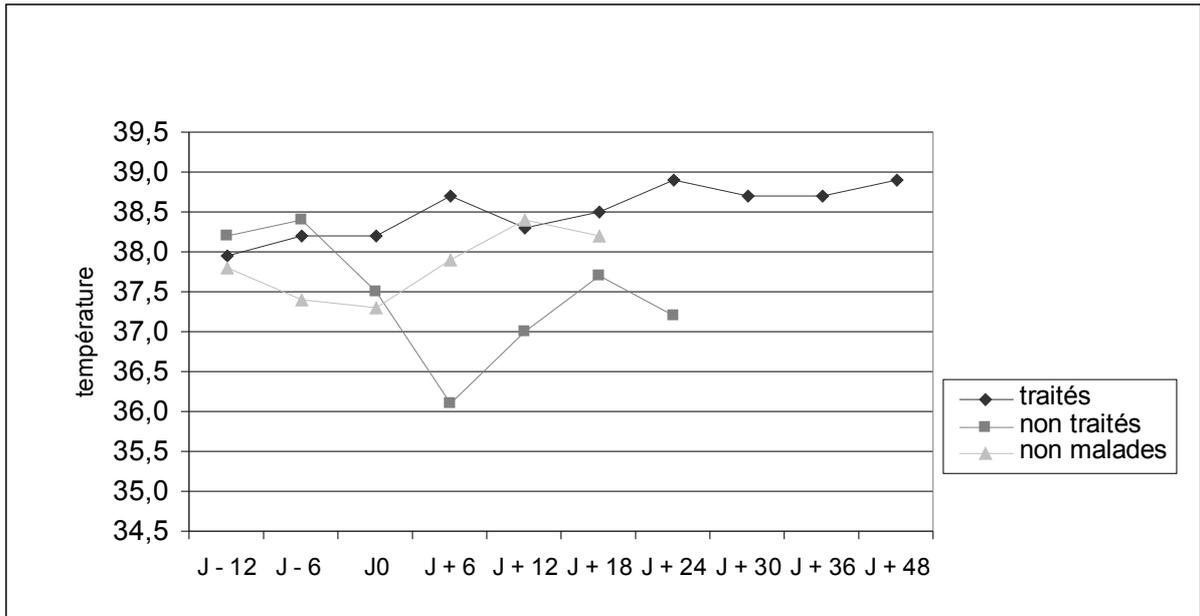
Graphique 3a – Evolution de la note clinique après l'inoculation



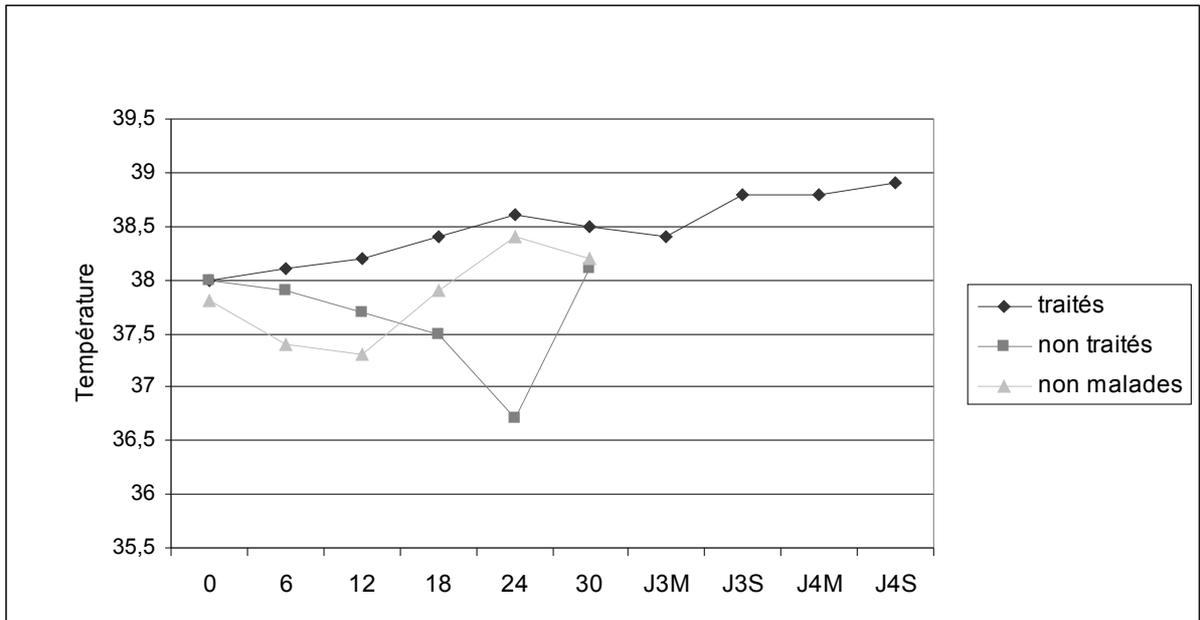
Graphique 3b – Evolution de la note clinique par rapport au début des signes cliniques



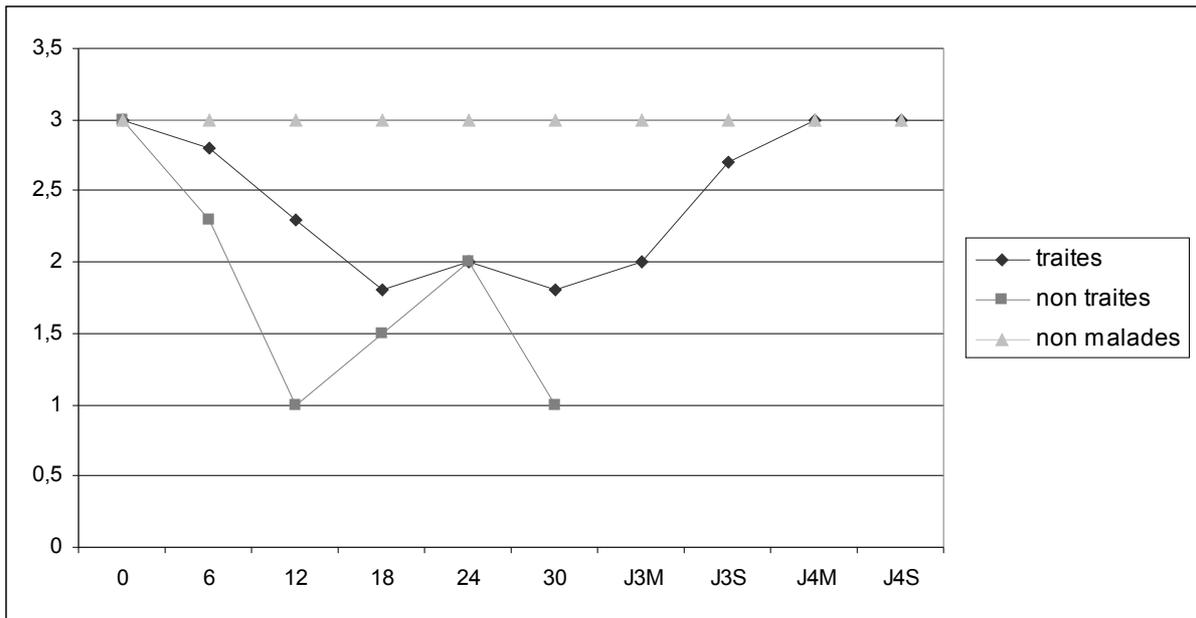
Graphique 4a – Evolution de la température après l'inoculation



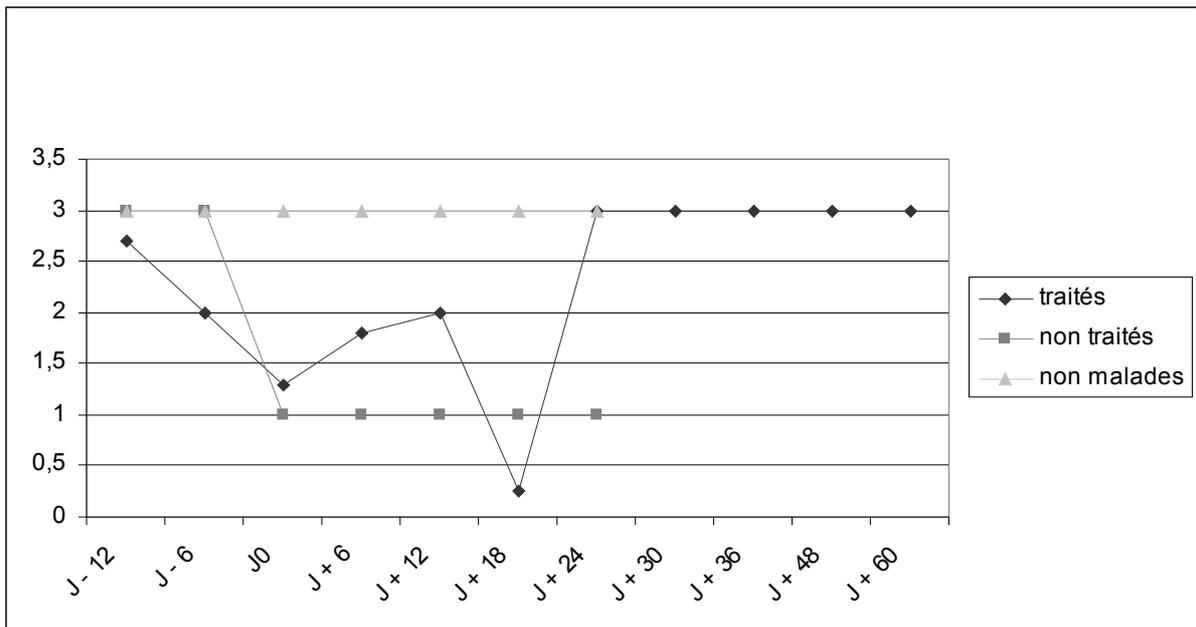
Graphique 4b – Evolution de la température par rapport au début des signes cliniques



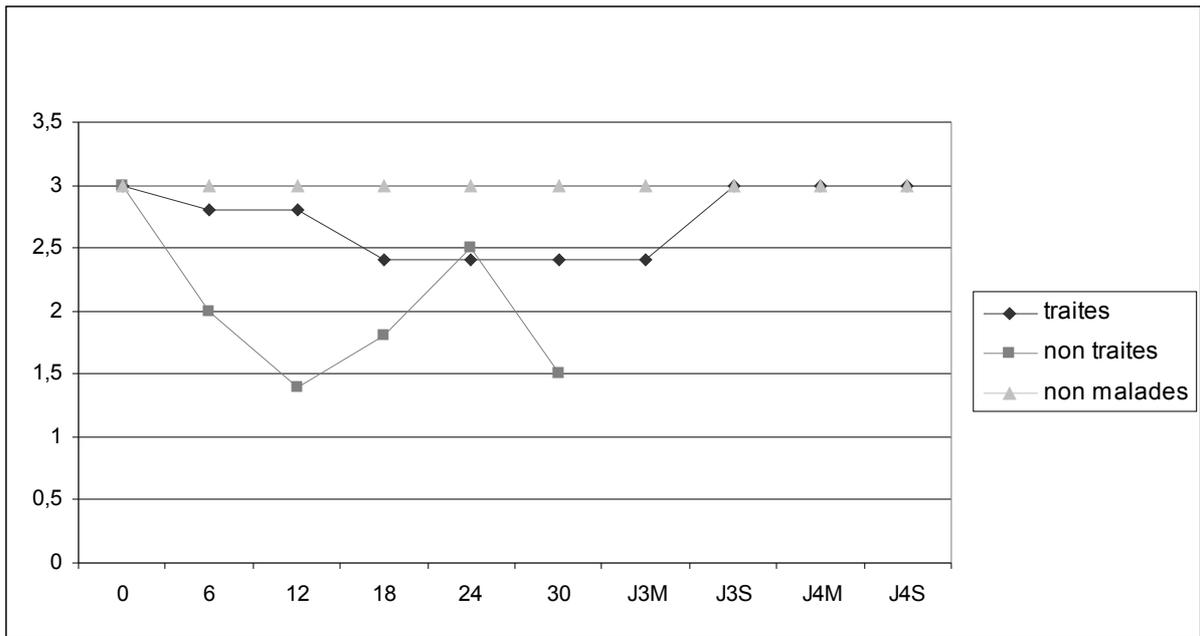
Graphiques 5a – Evolution de l'aptitude au relever à partir de l'inoculation



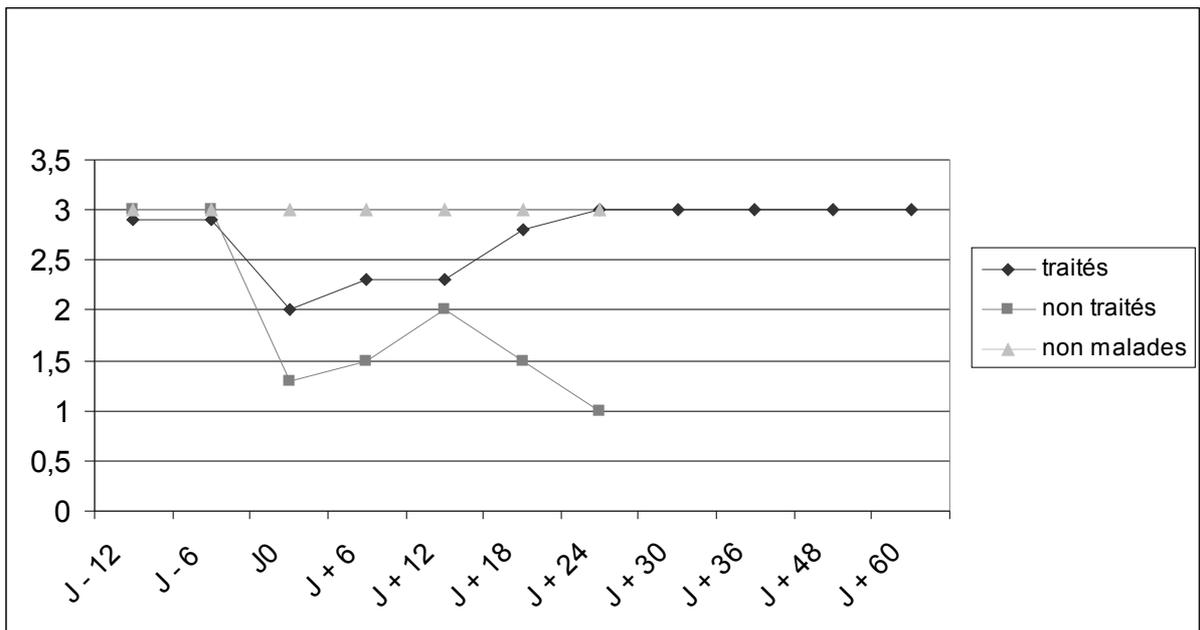
Graphiques 5b – Evolution de l'aptitude au relever par rapport au début des signes cliniques



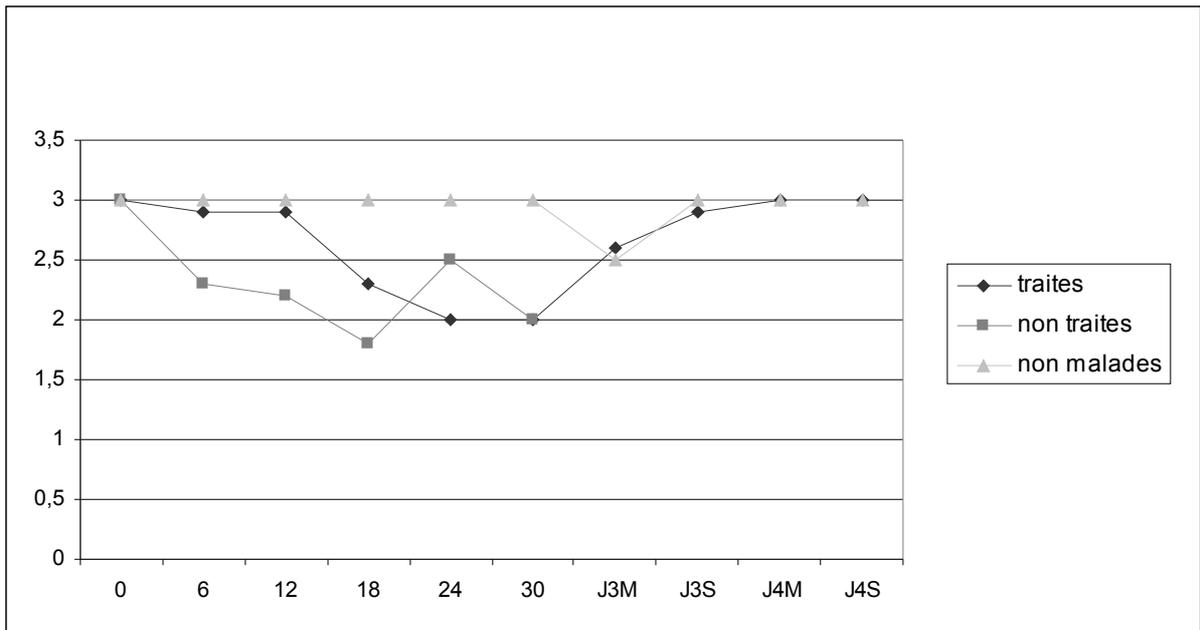
Graphiques 6a – Evolution du réflexe de succion après l'inoculation



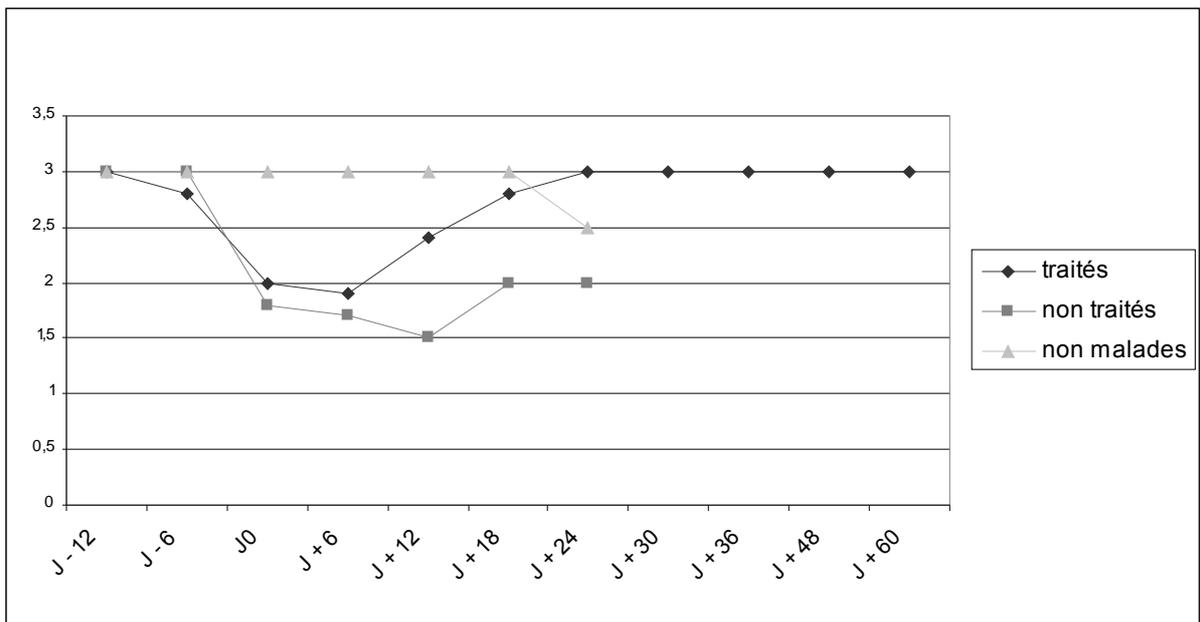
Graphique 6b – Evolution du réflexe de succion par rapport au début des signes cliniques



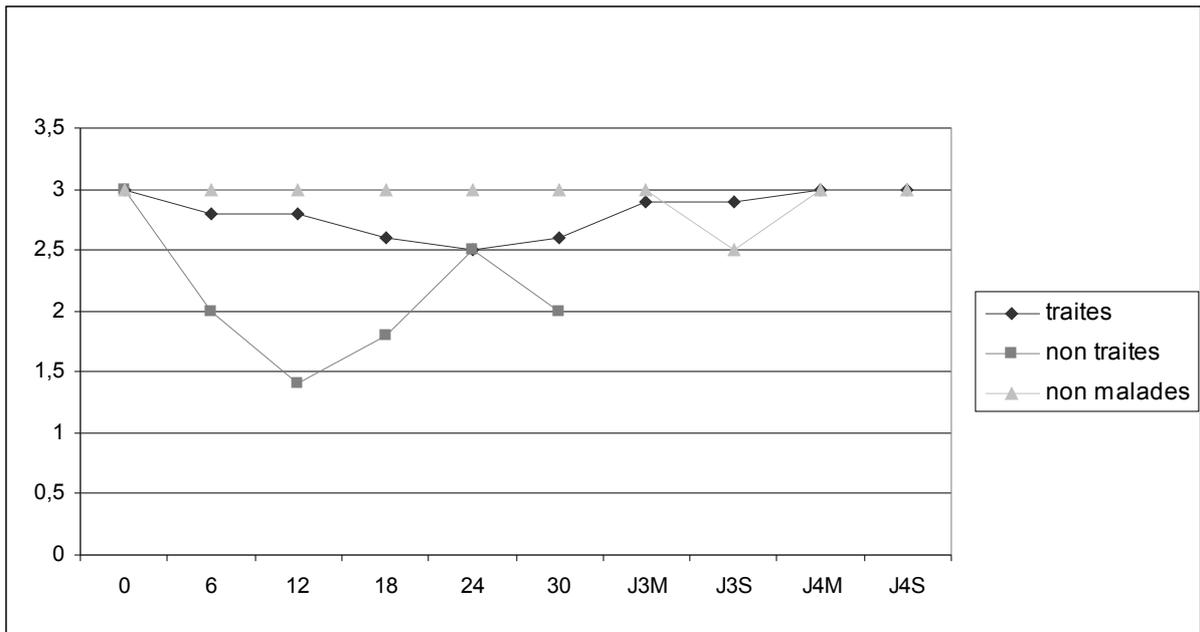
Graphique 7a – Evolution de l'état général après l'inoculation



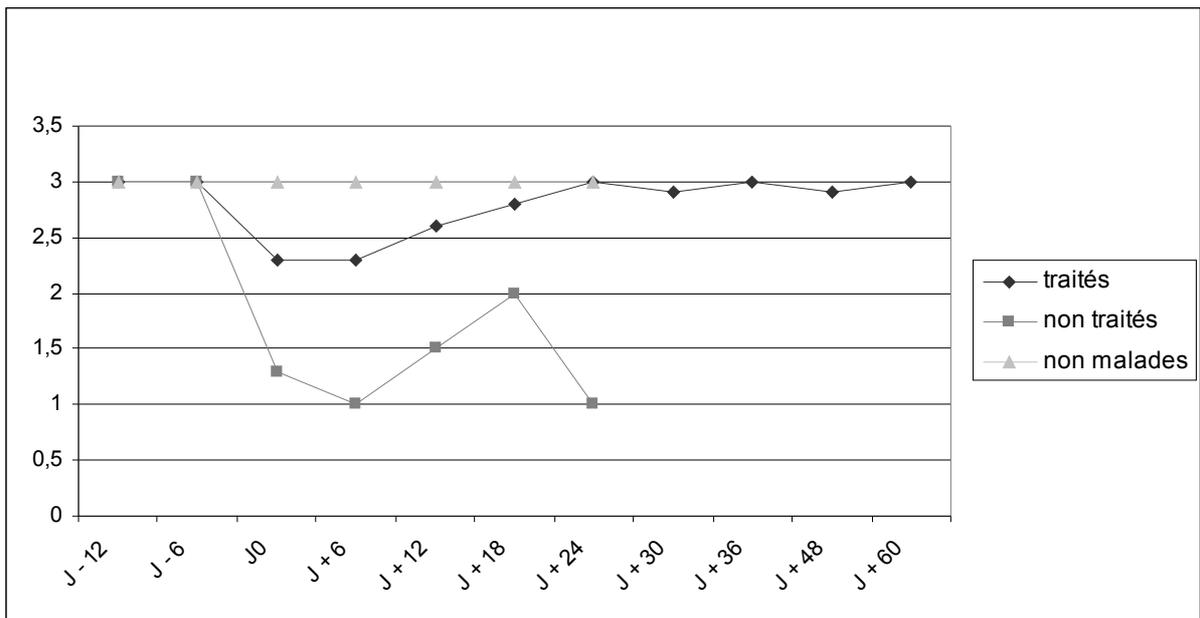
Graphique 7b – Evolution de l'état général par rapport au début des signes cliniques



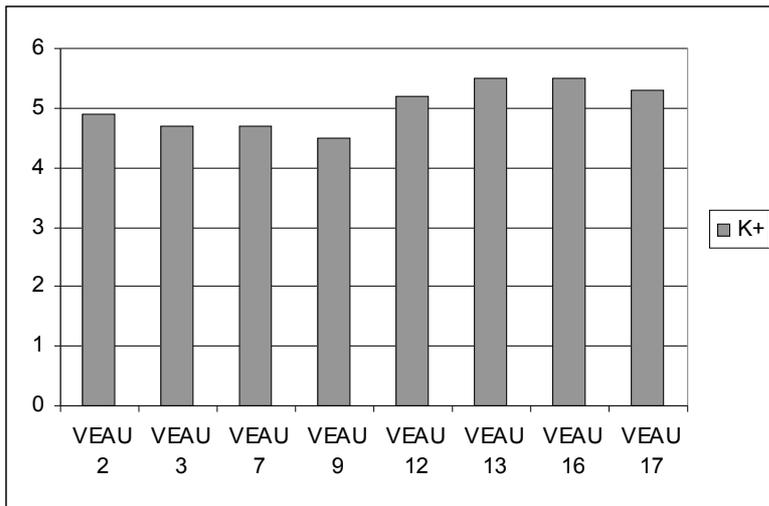
Graphique 8a – Evolution de l'appétit après l'inoculation



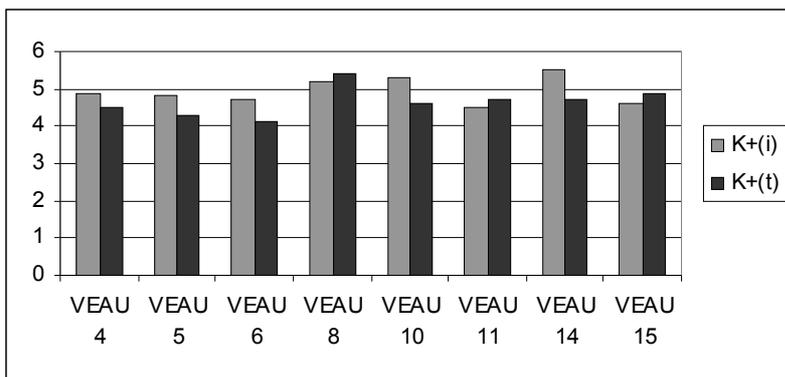
Graphique 8b – Evolution de l'appétit par rapport au début des signes cliniques



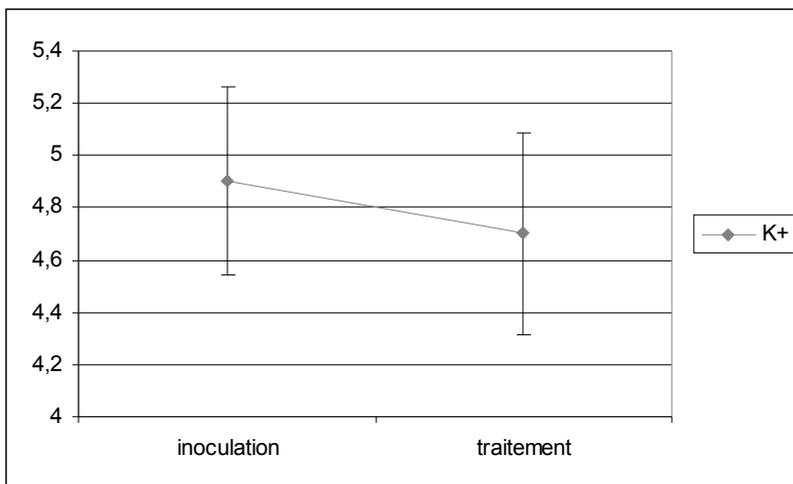
Graphique 9a – Valeurs de la concentration en K⁺ des veaux non traités à l'inoculation



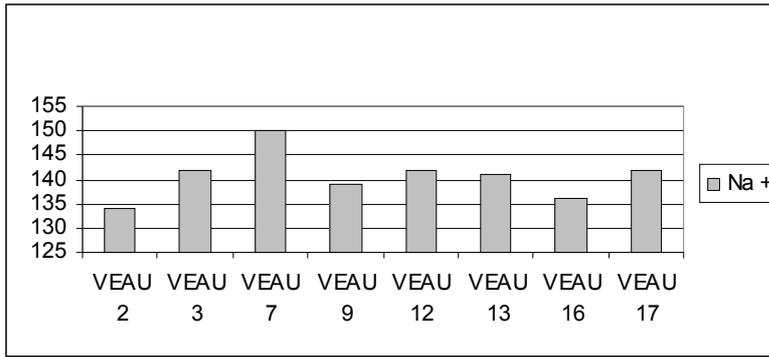
Graphique 9b - Valeurs de la concentration en K⁺ des veaux traités à l'inoculation et au traitement



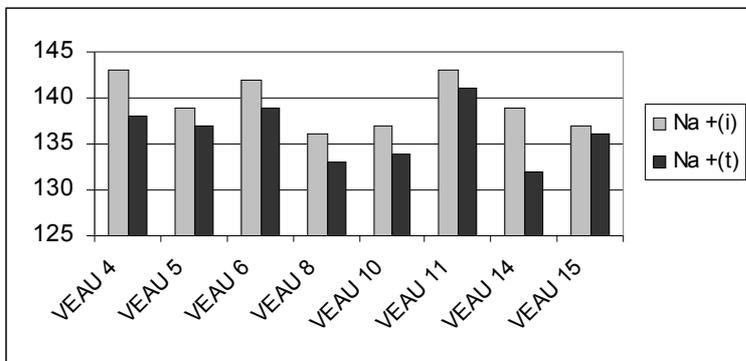
Graphique 9c- Evolution des moyennes des concentrations en K⁺ des veaux traités



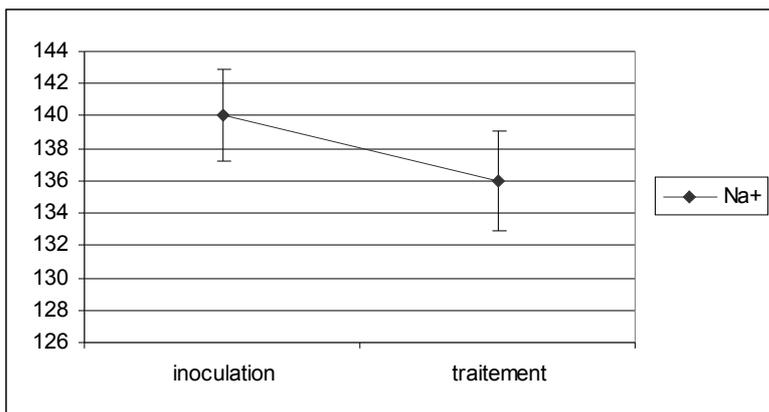
Graphique 10a – Valeurs de la concentration en Na⁺ des veaux non traités à l'inoculation



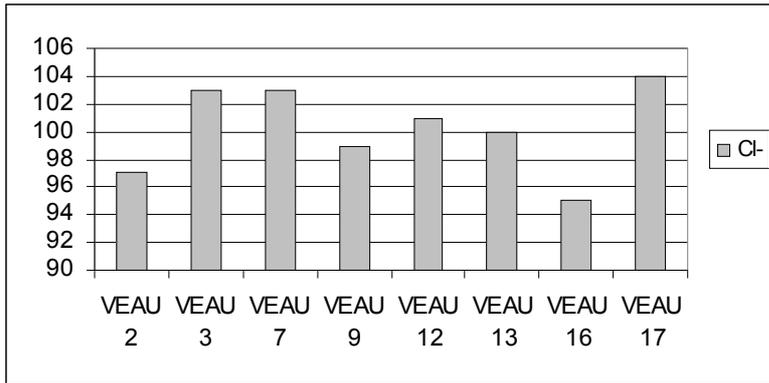
Graphique 10b - Valeurs de la concentration en Na⁺ des veaux traités à l'inoculation et au traitement



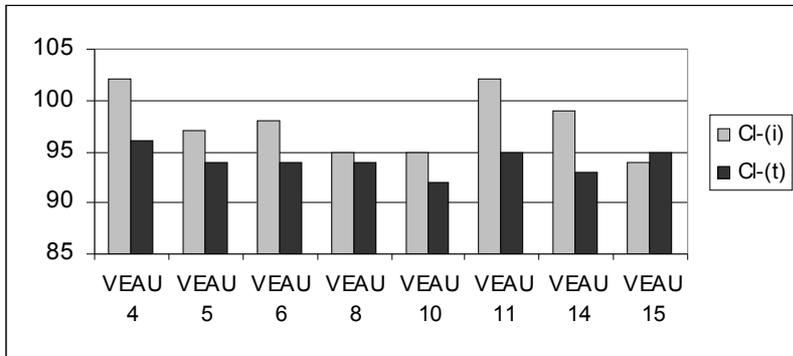
Graphique 10c- Evolution des moyennes des concentrations en Na⁺ des veaux traités



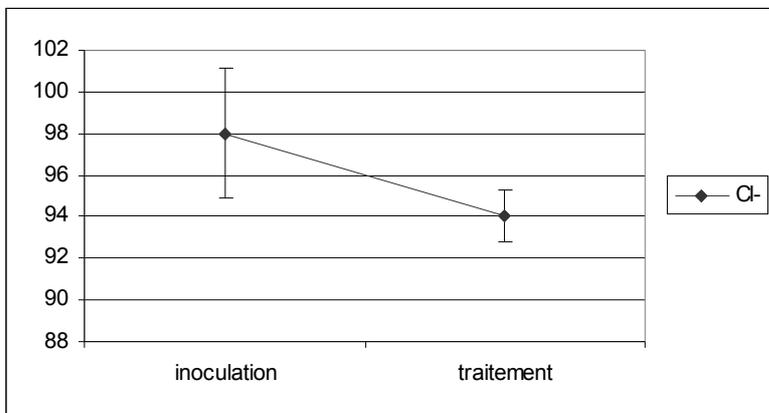
Graphique 11a – Valeurs de la concentration en Cl⁻ des veaux non traités à l'inoculation



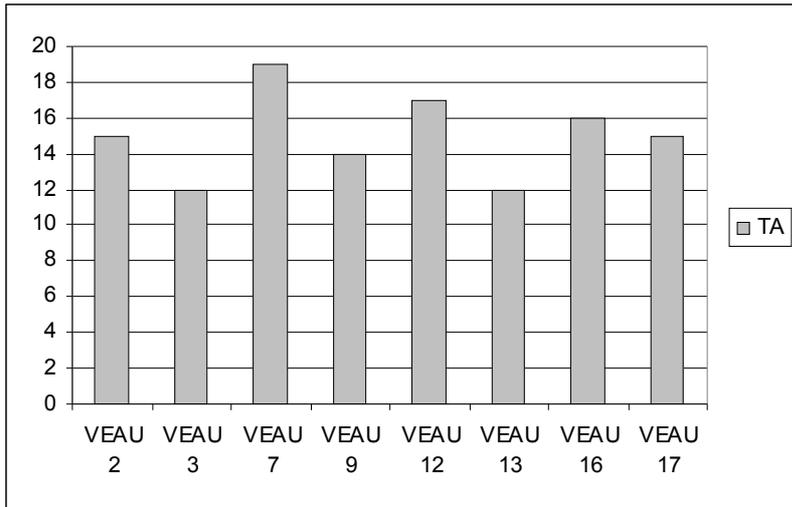
Graphique 11b - Valeurs de la concentration en Cl- des veaux traités à l'inoculation et au traitement



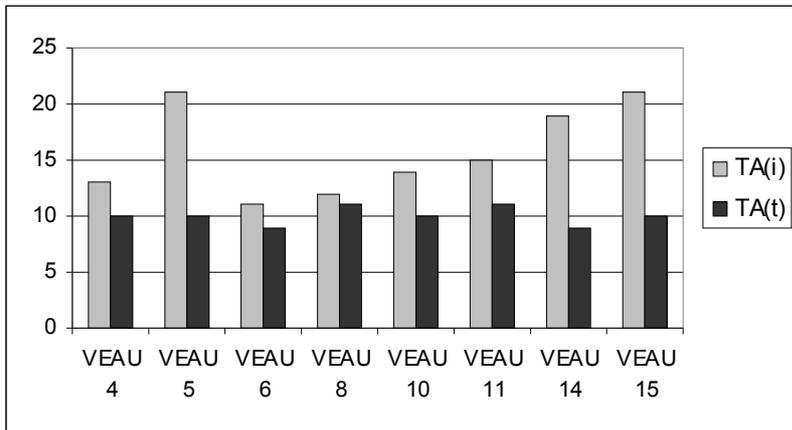
Graphique 11c- Evolution des moyennes des concentrations en Cl- des veaux traités



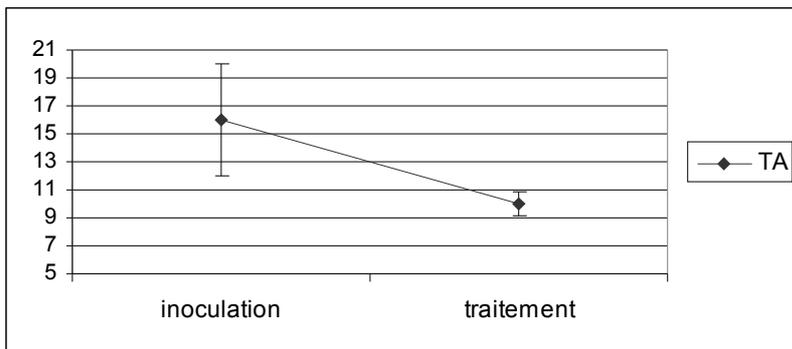
Graphique 12a – Valeurs du TA des veaux non traités à l'inoculation



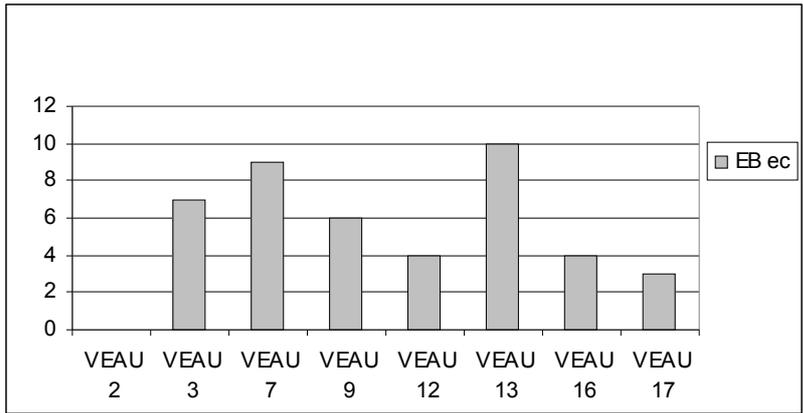
Graphique 12b - Valeurs du TA des veaux traités à l'inoculation et au traitement



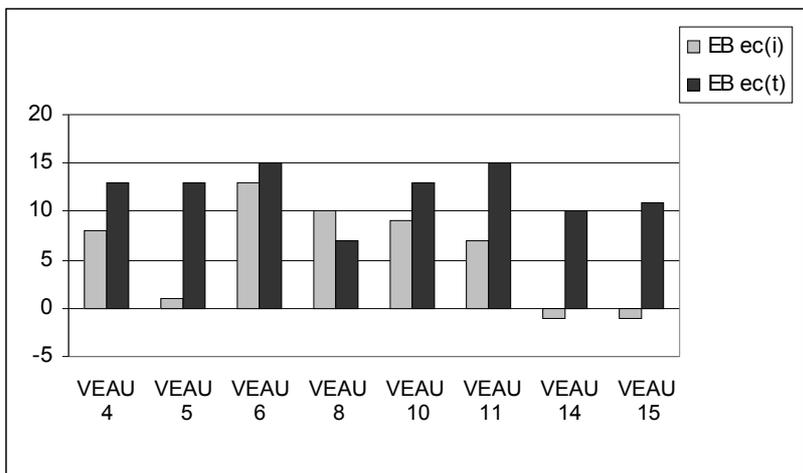
Graphique 12c- Evolution des moyennes des TA des veaux traités



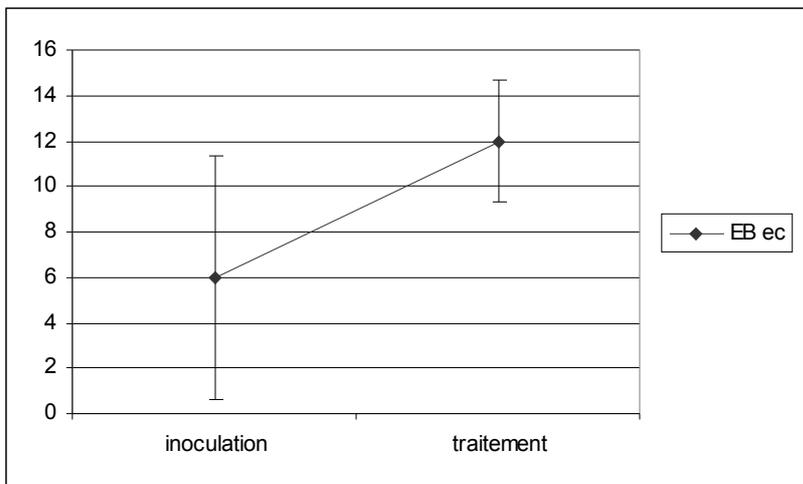
Graphique 13a – Valeurs de EB ec des veaux non traités à l'inoculation



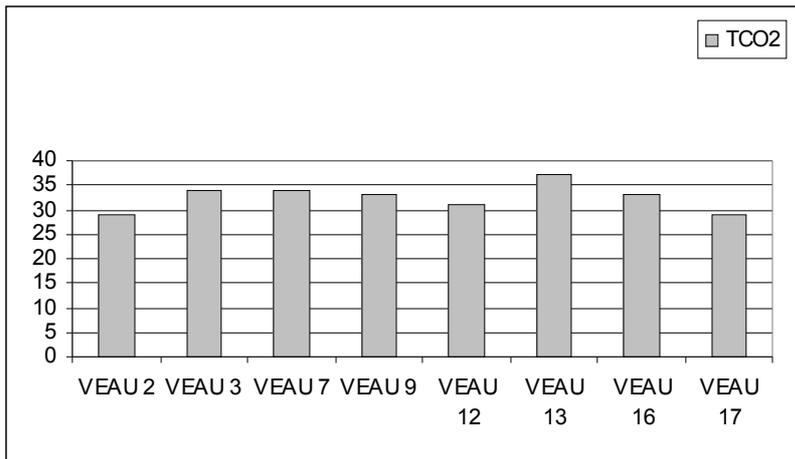
Graphique 13b - Valeurs de EB ec des veaux traités à l'inoculation et au traitement



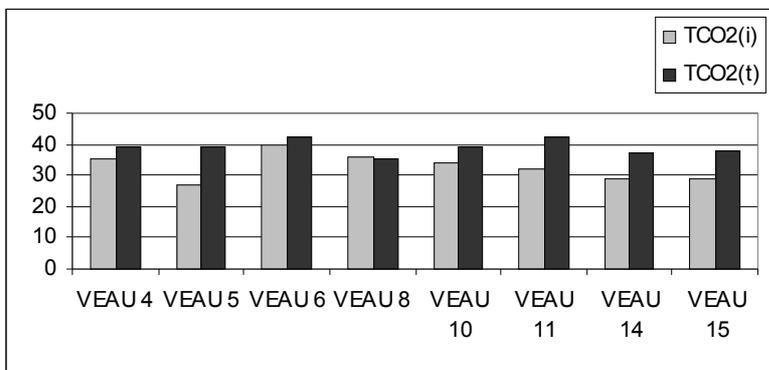
Graphique 13c- Evolution des moyennes des EB ec des veaux traités



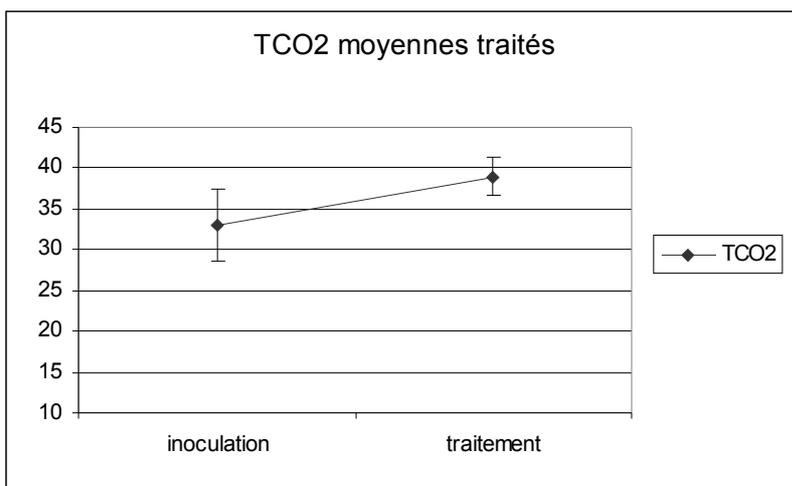
Graphique 14a – Valeurs de la TCO2 des veaux non traités à l'inoculation



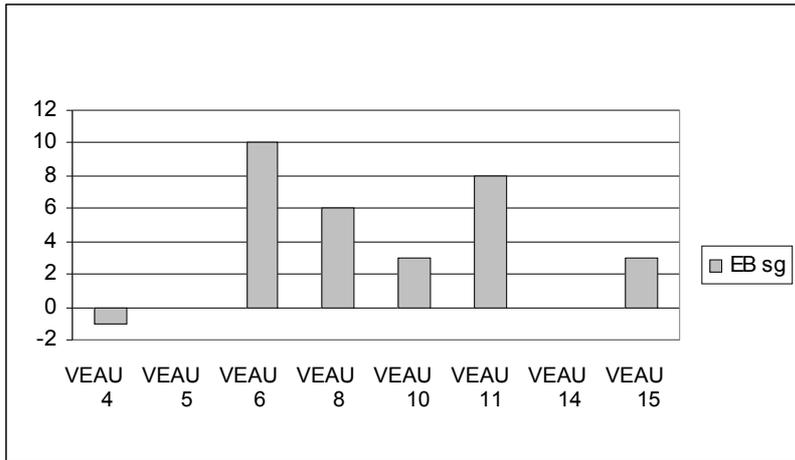
Graphique 14b - Valeurs de la TCO2 des veaux traités à l'inoculation et au traitement



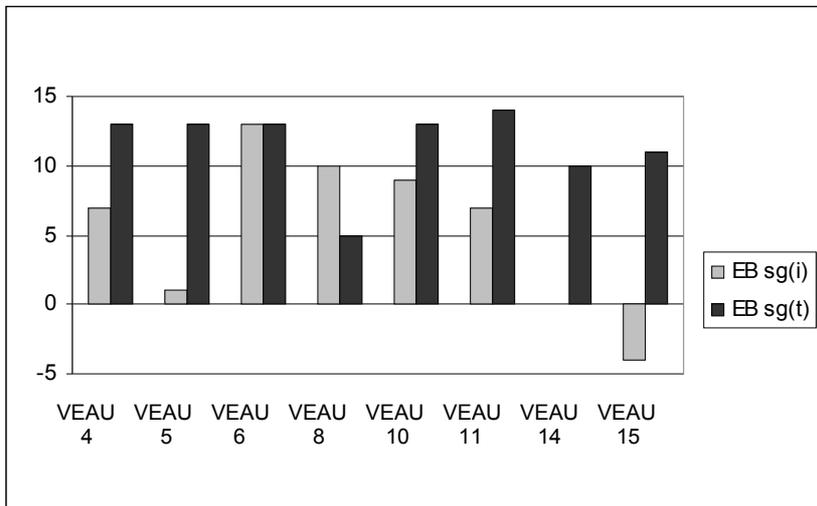
Graphique 14c- Evolution des moyennes des TCO2 des veaux traités



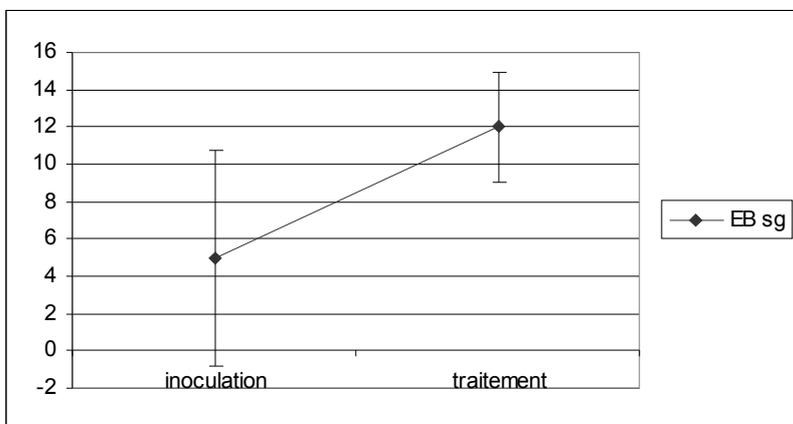
Graphique 15a – Valeurs de EB sg des veaux non traités à l'inoculation



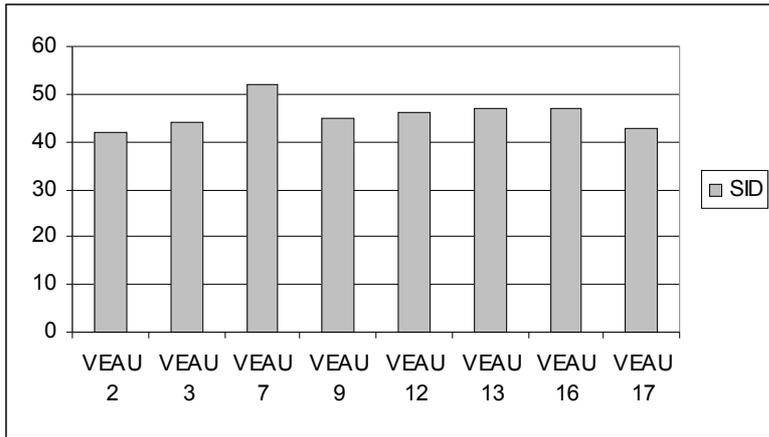
Graphique 15b - Valeurs de EB sg des veaux traités à l'inoculation et au traitement



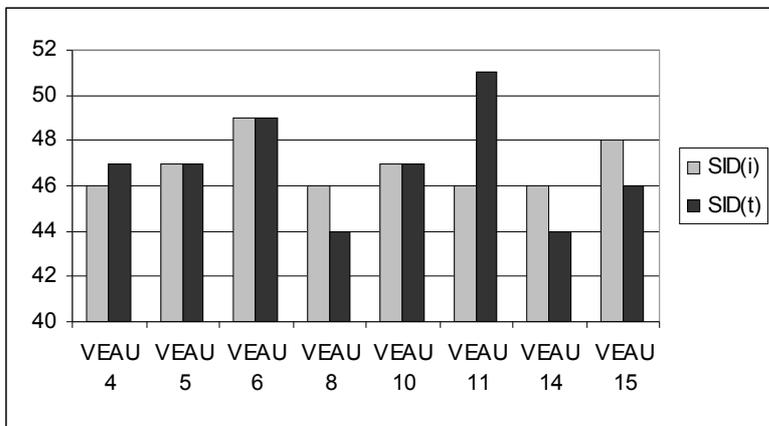
Graphique 15c- Evolution des moyennes des EB sg des veaux traités



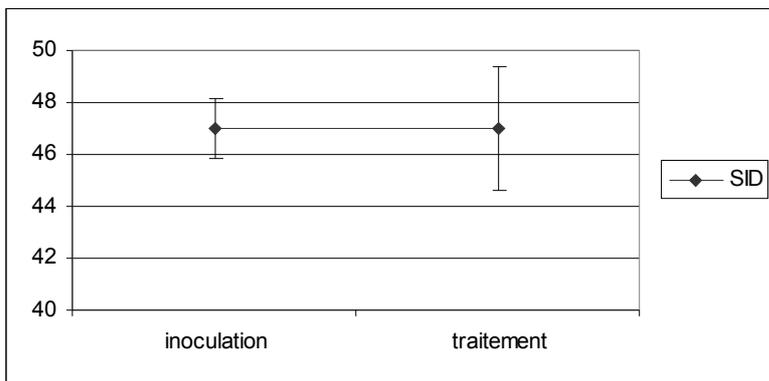
Graphique 16a – Valeurs de la SID des veaux non traités à l'inoculation



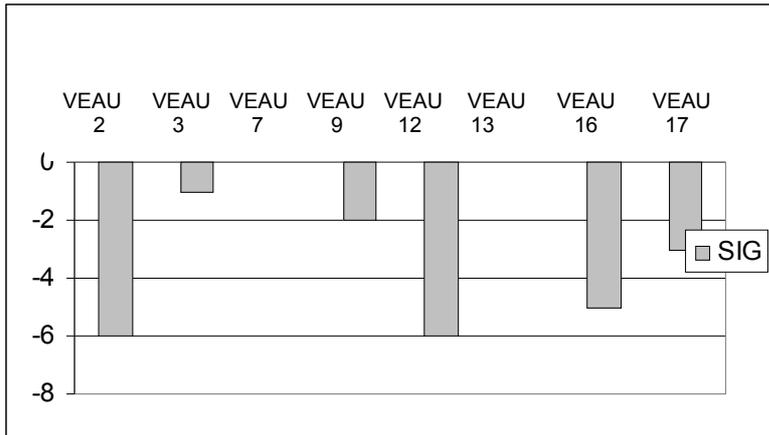
Graphique 16b - Valeurs de la SID des veaux traités à l'inoculation et au traitement



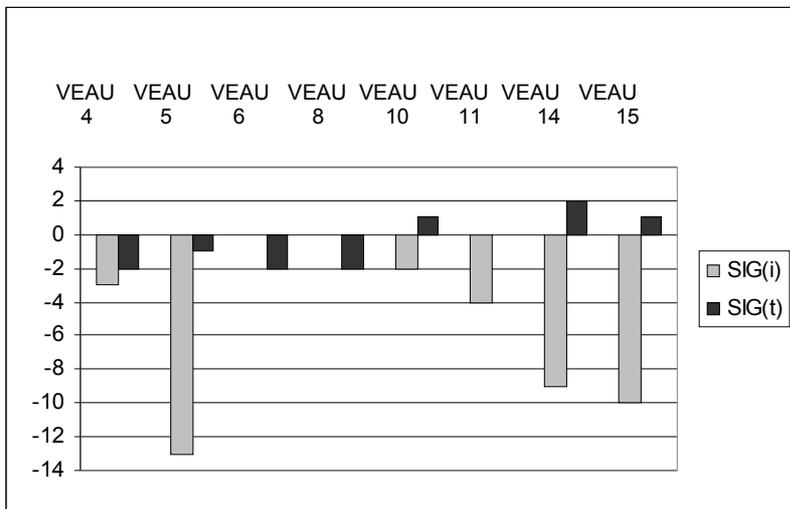
Graphique 16c- Evolution des moyennes des SID des veaux traités



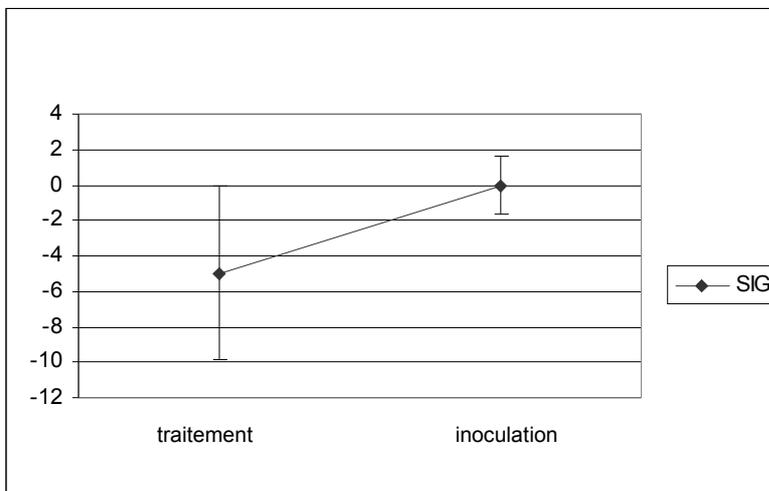
Graphique 17a – Valeurs de SIG des veaux non traités à l'inoculation



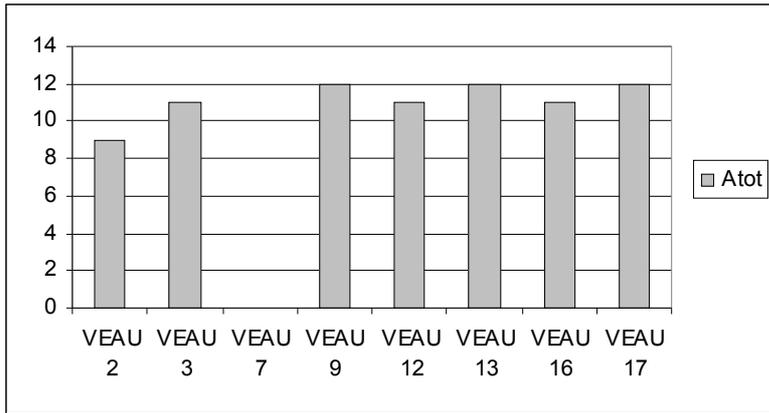
Graphique 17b - Valeurs de la SIG des veaux traités à l'inoculation et au traitement



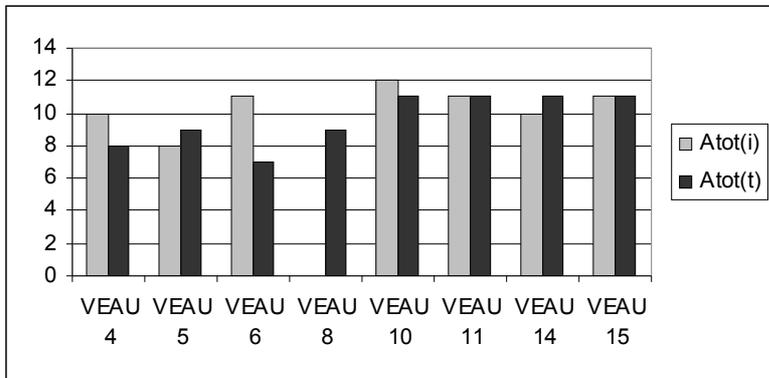
Graphique 17c- Evolution des moyennes des SIG en K+ des veaux traités



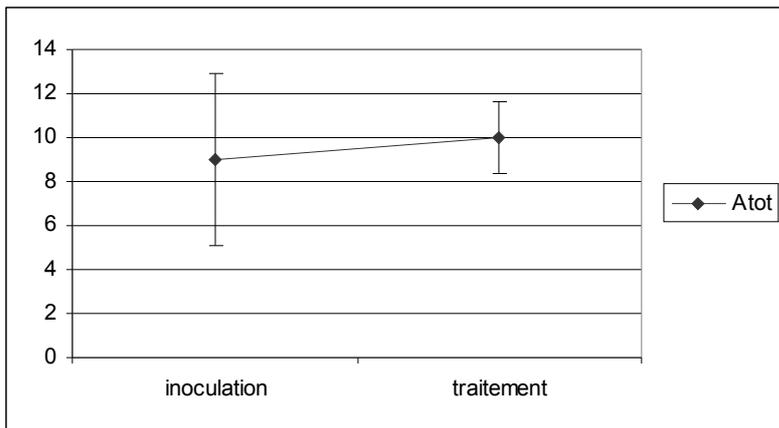
Graphique 18a – Valeurs de Atot des veaux non traités à l'inoculation



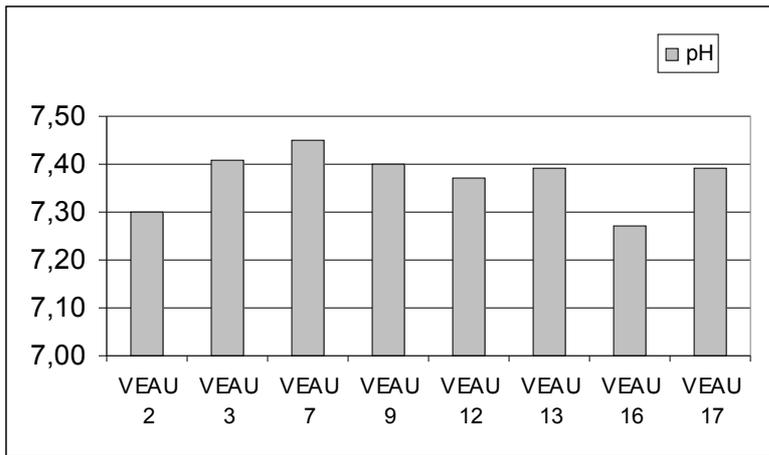
Graphique 18b - Valeurs de Atot des veaux traités à l'inoculation et au traitement



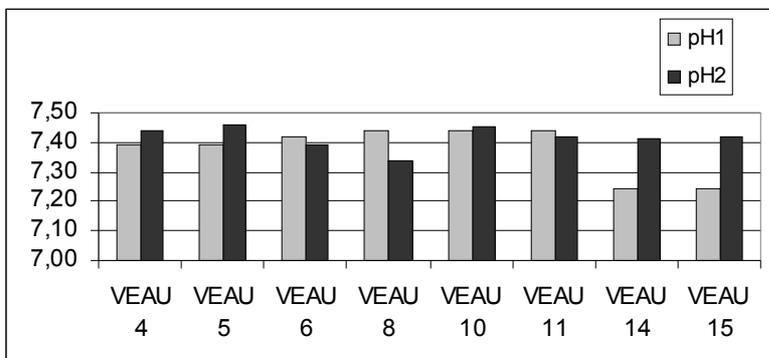
Graphique 18c- Evolution des moyennes des Atot des veaux traités



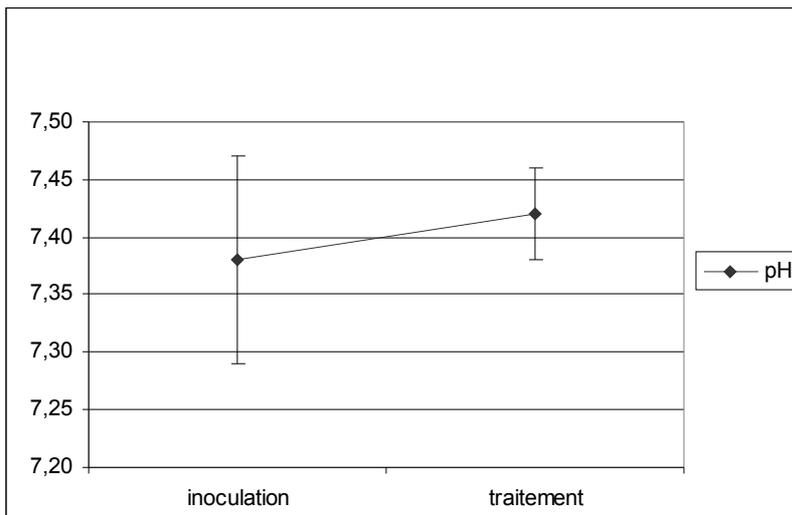
Graphique 19a – Valeurs du pH des veaux non traités à l'inoculation



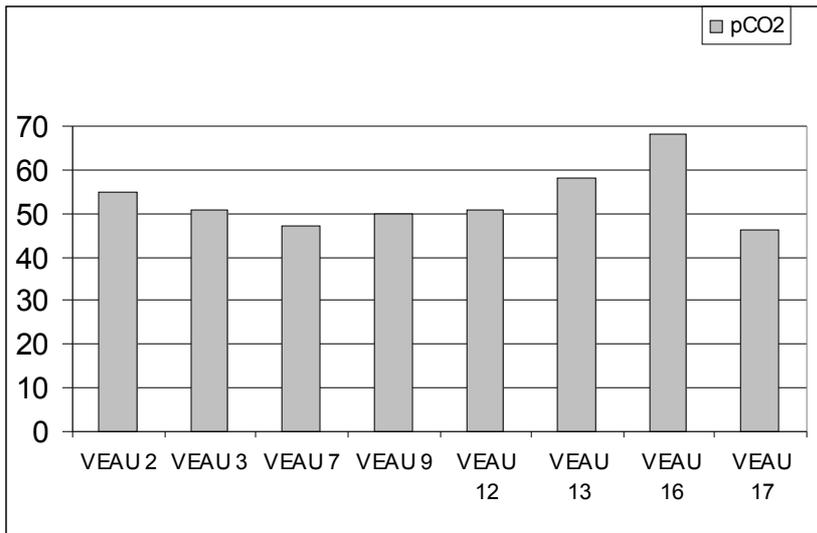
Graphique 19b - Valeurs du pH des veaux traités à l'inoculation et au traitement



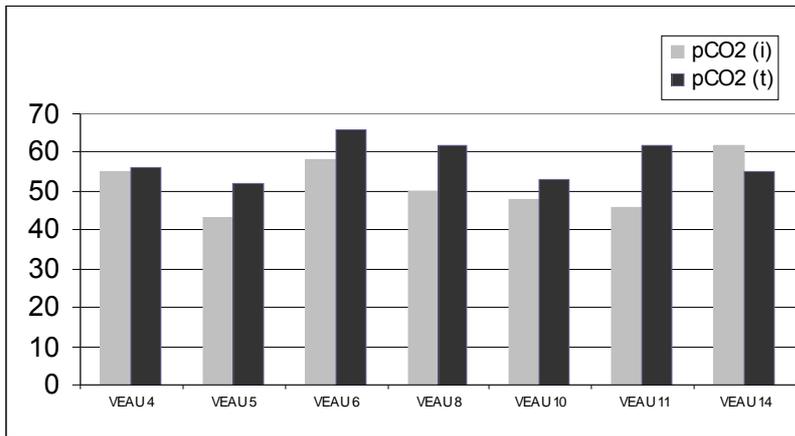
Graphique 19c- Evolution des moyennes des pH des veaux traités



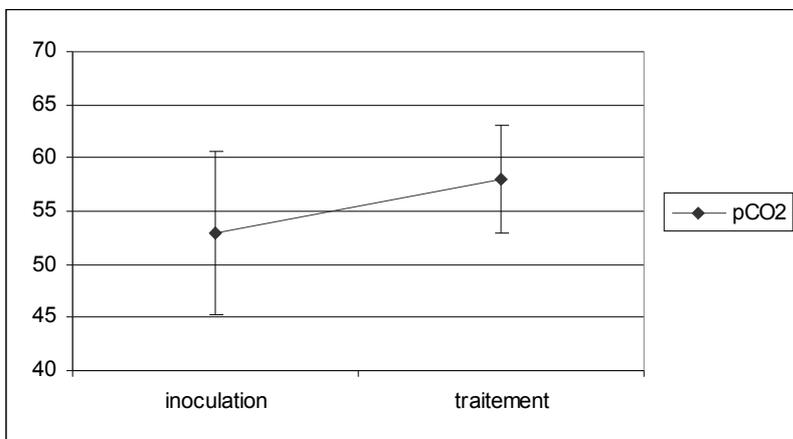
Graphique 20a – Valeurs de la PCO2 des veaux non traités à l'inoculation



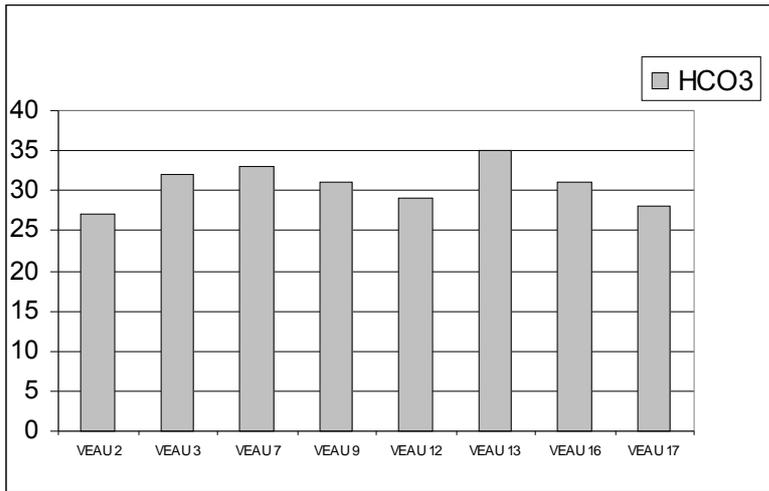
Graphique 20b - Valeurs de la PCO2 des veaux traités à l'inoculation et au traitement



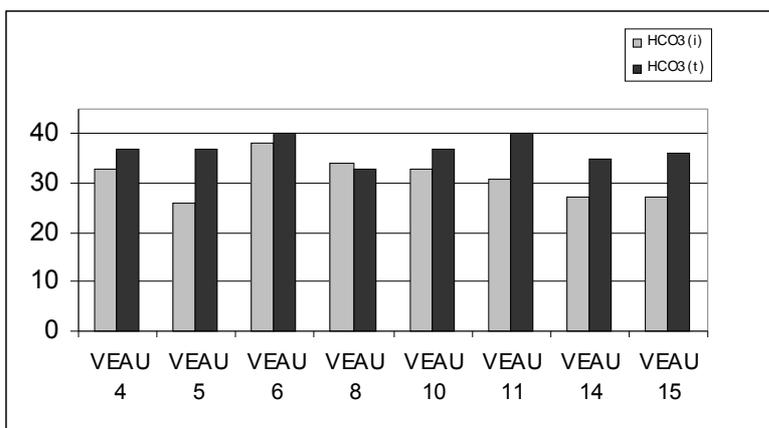
Graphique 20c- Evolution des moyennes des PCO2 des veaux traités



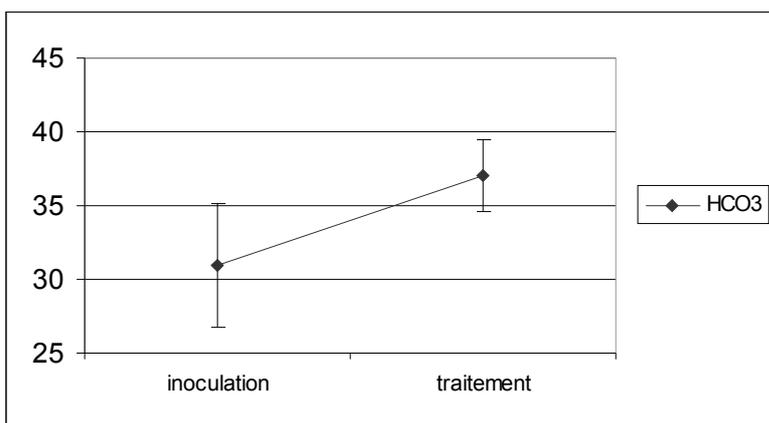
Graphique 21a – Valeurs de la concentration en HCO3 des veaux non traités à l'inoculation



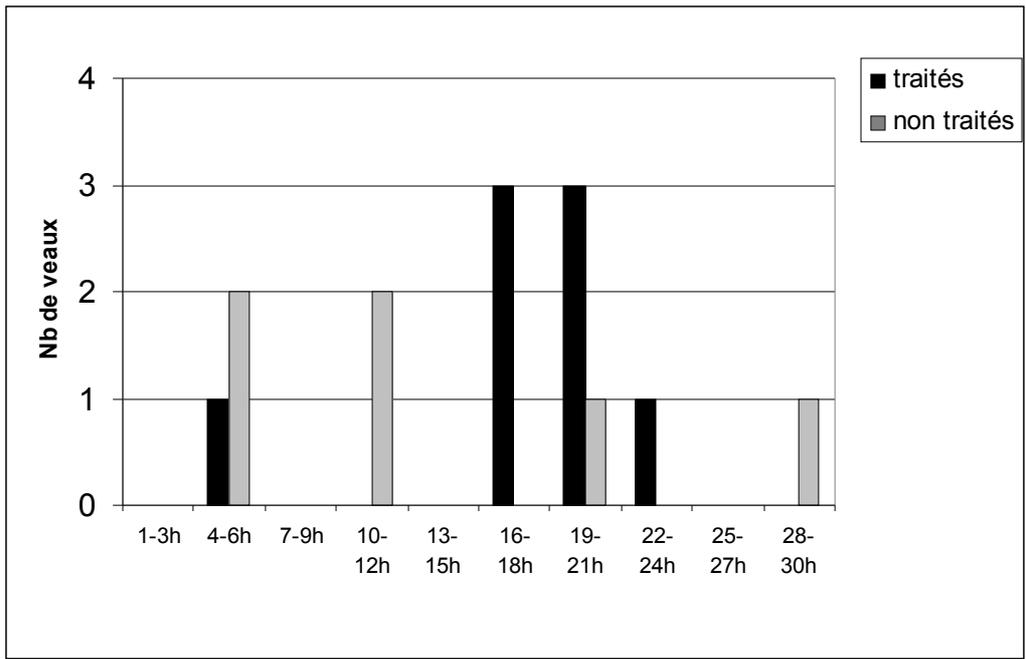
Graphique 21b - Valeurs de la concentration en HCO₃ des veaux traités à l'inoculation et au traitement



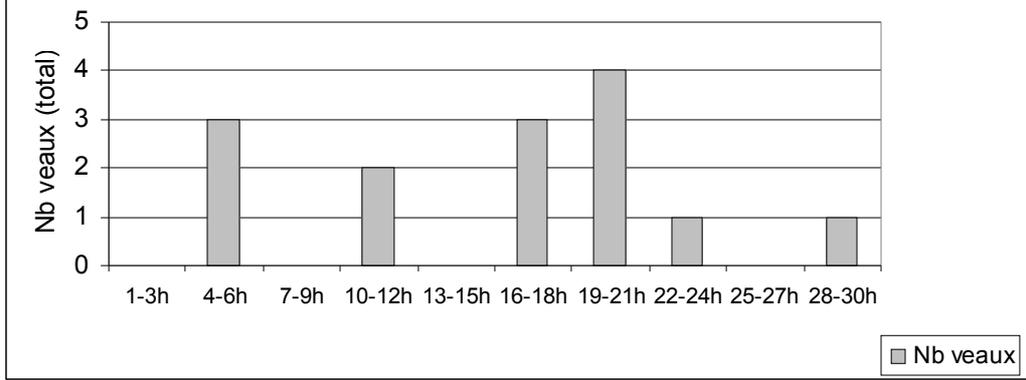
Graphique 21c- Evolution des moyennes des concentrations en HCO₃ des veaux traités



Graphiques 22 – Délais inoculation/symptômes – veaux traités et non traités



Graphique 23 – Répartition des délais inoculation/symptômes



Annexe 1 – Fiche technique de l'Excenel®

Traitement injectable des affections respiratoires des bovins et des porcins, du panaris interdigité des bovins

Composition

Lyophilisat pour préparations injectables :

- Excenel® 1 g :

Ceftiofur (s.f. de sel de sodium)	1g
Phosphate monopotasique	28 mg
Solution d'hydroxyde de sodium 10 p. cent q. s.	pH 7,0-7,2

- Excenel® 4 g :

Ceftiofur (s.f. de sel de sodium)	4g
Phosphate monopotasique	110 mg
Solution d'hydroxyde de sodium 10 p. cent q. s.	pH 7,0-7,2

Propriétés

Le ceftiofur et une céphalosporine à large spectre active contre les bactéries Gram positif et Gram négatif, y compris les souches productrices de β -lactamases. Le ceftiofur a une activité bactéricide *in vitro* en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne.

Le ceftiofur s'est montré actif *in vitro* et *in vivo* sur les germes suivants :

- *Pasteurella haemolytica* et *Pasteurella multocida*, deux des germes pathogène majeurs des affections respiratoires du veau et des jeunes bovins
- *Fusobacterium necrophorum* et *Bacteroides melaninogenicus*, germes anaérobies responsables du panaris interdigité des bovins
- *Actinobacillus pleuropneumoniae*, responsable d'affections respiratoires chez le porc.

Ainsi que sur les germes suivants :

- *Haemophilus somnus*, *Corynebacterium pyogenes*
- Germes Gram négatif : *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella dublin*, *Haemophilus parasuis*
- Germes Gram positif : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus suis*.

L'efficacité clinique de l'Excenel® dans le traitement des affections respiratoires des veaux, des jeunes bovins et des porcs a été démontrée sur de larges effectifs au cours d'essais cliniques multicentriques.

Tolérance : des études ont montré une bonne tolérance à l'administration de 50 fois la dose thérapeutique pendant cinq jours.

Indication

Affections à germes sensibles au ceftiofur :

- chez les bovins : traitement curatif des infections respiratoires à *Pasteurella haemolytica* et *Pasteurella multocida* ainsi que du panaris interdigité à *Fusobacterium necrophorum* et *Bacteroides melaninogenicus*
- chez les porcins : traitement curatif des infections respiratoires à *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Streptococcus suis*.

Administration et posologie

Voie I.M. Après reconstitution du lyophilisat avec de l'eau pour préparation injectable :

- bovins : 1mg/kg/jour soit 1ml/50 kg de poids vif de la solution reconstituée, pendant trois jours pour le panaris interdigité et 3 à 5 jours pour la pathologie respiratoire
- porcins : 3mg/kg/jour soit 1ml/16 kg de poids vif de la solution reconstituée, 3 jours.

Ne pas injecter plus de 10 ml par point d'injection.

Excenel® 1g : reconstitution avec 20 ml d'eau pour préparations injectables.

Excenel® 4g : reconstitution avec 80 ml d'eau pour préparations injectables.

Pour faciliter la reconstitution, utiliser une aiguille de diamètre 12/10.

Contre-indications

Animaux ayant présenté une hypersensibilité antérieure au ceftiofur et aux autres β -lactamines.

Délais d'attente

Viandes et abats : - bovins : 1 jour

- porcins : 12 heures

Lait : sans objet (la denrée peut être livrée à la consommation pendant toute la durée du traitement et immédiatement après sous réserve du statut pathologique de l'animal).

Catégorie

Liste 1. A ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée pendant la durée du temps d'attente.

Conservation

Tenir le produit au réfrigérateur entre +2°C et +8°C. La solution reconstituée se conserve 5 jours au réfrigérateur entre +2°C et +8°C, ou 12h à température ambiante (25°C).

Protéger le produit de la lumière.

Présentations

Un flacon d' Excenel® de 1g ; A.M.M. 671 072.5 du 31/12/91

Un flacon d' Excenel® de 4g ; A.M.M. 671 074.8 du 31/12/91

PHARMACIA UPJOHN

Santé animale

BP 210

78051 St Quentin-Yvelins CEDX

Annexe 2 - descriptif du Néobion

Néobion- lactoreplaceur pour porcelets, veaux ou poulains en poudre orale (DMV édition de 1997)

Composition

Aliment supplémenté titrant aux 100 kg :

Bacitracine zinc8,0 g

Poudre de lait écrémé spray61,5%

Poudre de lactosérum spray

Matières grasses animales et végétales (coprah)

Dextrose, amidon pré-gélatinisé, ferments lactiques, composé minéral vitaminisé, BHT, sucroglycérides.

Garanties :

Minima :

- matières protéiques brutes.....23%
- matières grasses.....18%

Maxima :

- matières cellulosiques.....0,5%
- matières minérales.....8,0%
- humidité.....4,5%

○

- Vitamines aux 100 kg d'aliments

Vitamine A.....5 millions U.I.

Vitamine D3.....1 million U.I.

Vitamine E.....7 000 mg

Vitamine B 1.....300 mg

Vitamine C.....15 000 mg

Vitamine K3.....300 mg

Annexe 3 – Protocole de préparation de l'inoculum

Echantillonnage

1. prélèvement

Souche d'Escherichia coli type O78:K-, porteur du gène Vir

2. critères d'acceptabilité du prélèvement

Souche agglutinant avec l'antisérum comportant la valence O78

Mode opératoire - préparation de la souche

1. reconstitution de la souche lyophilisée

Ajouter 0.5 ml d'eau distillée stérile à la souche lyophilisée de l'AFSSA-LPB Lyon et repiquer sur gélose au sang.

Incuber 18 à 24 heures à 37°C.

Vérifier les caractères tinctoriaux, biochimiques de la souche et la sérotyper avec l'antisérum comportant la valence O78.

La souche est ainsi conservée entre -70°C et -80°C dans un bouillon glycérolé (bouillon tryptic soja additionnée de 15% de glycérol).

2. mode opératoire

- à J -1

A partir du bouillon glycérolé, ensemercer une gélose au sang.

Incuber 18 à 24 heures à 37°C.

- à J 0

A H0 -5h (H0 étant l'heure de l'inoculation)

Mettre un bouillon tryptic soja à température dans un bain-marie à 37°C.

A H0 -4h

Préparer une suspension bactérienne en eau physiologique de densité deux de Mc Farland.
Ensemencer 10 ml de suspension bactérienne dans 100 ml de bouillon trypcase soja.
Ajouter un aimant stérile dans le bouillon et incuber à 37°C sous agitation pendant 4 heures

A H0 -1h

Conserver environ 10 ml de bouillon dans un tube stérile à 37 °C
Mettre le flacon de 100ml de culture dans un poolbox ramené à la température de 37 °C, le transporter sur le lieu de l'inoculation.

A H0

Diluer le bouillon conservé au laboratoire afin de réaliser une numération de l'inoculum sur gélose Drigalski, incuber 24 heures à 37°C.

- à J +1

Lecture de la numération (entre 10^9 à 10^{10} UFC /ml)

Vérifier la souche en isolant une colonie sur gélose au sang et incuber 18 à 24 heures à 37°C.
Faire une galerie biochimique miniaturisée et un sérotypage avec l'antisérum comportant la valence O78.

Expression des résultats

Nombre d' UFC de Escherichia coli O78+/ml

Annexe 4 – Protocole de réalisation des analyse bactériologiques à partir des hémocultures et des morceaux d'organes

Echantillonnage

Flacon d'hémoline pour le sang

Caillot cardiaque, fragment d'organes dans des flacons stériles individualisés

Echantillons de contrôle

La souche de E coli n° 287 sérotype O78 + : K-, porteuse de gène Vir, fournie par l'AFSSA-LPB sert de témoin positif lors du sérotypage.

Mode opératoire

1.ensemencement des échantillons

- repiquer sur gélose Drigalski le bouillon hémoline.

- cautériser la surface des organes et prélever une carotte à l'aide d'une pipette pasteur stérile puis ensemencer une gélose de Drigalski et un bouillon Trypcase soja.

2.incubation

- étuve à 37°C pendant 24 h

3.repiquage

- à partir du bouillon hémoline et de la gélose Drigalski correspondante :

S'il y a présence de colonies caractéristiques (colonie jaune) d'Escherichia coli sur la gélose Drigalski, isoler chaque type de colonie sur une gélose au sang.

S'il y a absence de colonie caractéristique Escherichia coli sur la gélose Drigalski, repiquer une nouvelle fois le bouillon hémoline sur une gélose Drigalski. Incuber à 37 °C pendant 24 h afin de réaliser un nouvel isolement. S'il y a absence de colonie caractéristique (colonie jaune) sur la deuxième gélose Drigalski, la recherche de E coli est considérée comme négative.

- à partir du caillot cardiaque ou des organes

S'il y a présence de colonies caractéristiques (colonie jaune) d'Escherichia coli, isoler chaque type de colonie sur une gélose au sang.

S'il y a absence de colonies caractéristiques d'Escherichia coli sur Drigalski après 24 heures, repiquer le bouillon trypticase soja sur une gélose Drigalski.

4.identification

Faire une galerie biochimique entérobactérie miniaturisée et noter le résultat d'identification.

Les galeries utilisées sont des galeries API ID 32 E.

5.sérotypage

Faire une agglutination rapide sur lame à l'aide d'un antisérum possédant la valence O78 et noter le résultat d'agglutination : positif ou négatif.

La souche d'Escherichia coli O78 K- , qui a servi à l'inoculation sert de témoin positif.

Vérifier si la souche n'est pas auto-agglutinante en sérum physiologique.

6.conservation des souches

Ensemencer richement un bouillon trypticase soja additionné de 15% de glycérol en bouillon trypticase soja, le conserver au congélateur entre -70°C et - 80°C.

7.expression des résultats

Noter si la recherche de Escherichia coli O78 est positive ou négative. Indiquer la présence d'Escherichia coli O78-.

Annexe 5 – Matériel et appareillage utilisé au LDA 03

Diluants, milieux de culture, réactifs et autres produits

1. Gélose au sang de mouton
2. Eau physiologique
3. Bouillon trypcase soja : bouillon à pouvoir nutritif élevé qui permet de l'utiliser dans la plupart des travaux de bactériologie courante. Il s'utilise pour des bactéries difficiles à cultiver.

Composition :

Peptone de caséine	17
Peptone de soja	3
Chlorure de sodium	5
Phosphate bipotassique	2,5
Glucose	2,5
pH	7

4. Gélose drigalski: milieu utilisé pour la recherche et le dénombrement des entérobactéries et les coliformes par la technique d'ensemencement en surface.

Formule en gramme par litre d'eau distillée :

Peptone bactériologique	15	
Extrait de viande	3	
Extrait de levure	3	
Désoxycholate de sodium	1	
Thiosulfate de sodium		1
Lactose	15	
Cristal violet	0,005	
Bleu de bromothymol		0,08
Agar	11	
pH final	7,4 ± 2,2	

Principe : le cristal violet et le désoxycholate de sodium inhibent la plupart des bactéries gram positives. La présence de lactose et de bleu de bromothymol permet de différencier les bactéries lactose + des lactose -.

5. Eau distillée stérile
6. Antisérum comportant la valence O78
7. milieu d'hémoculture : hémoline bouillon cœur-cerveille aérobies ; milieu bio AER code 55190 Société BIO-RAD

Composition :

infusion cœur-cerveille	10 g
polypeptones	23 g
extrait de levure	7 g
sucres	1 g
sulfates de magnésium	0,1 g
cystéine	0,2 g
hémine	0,005 g
vitamine B1	0,0003 g
vitamine B5	0,002 g
vitamine B6	0,01 g
SPS	0,35 g
Eau distillée q.s.p.	1000 mL

Appareillage et petit matériel

Gros matériel : Etuve réglable à 37°C
 Agitateur magnétique
 Agitateur type Vortex

Matériel courant de laboratoire de microbiologie

Annexe 6 – Fiche clinique type remplie lors des examens cliniques

N° du cas		
Heure		
Date		
Température		
Appétit	présent	
	diminué	
	absent	
Etat général	normal	
	altéré	
	comateux	
Réflexe de succion	présent	
	diminué	
	absent	
Aspect conjonctive	normal	
	oedémateux	
	anémique	
	congestif	
Globe oculaire	normal	
	enfoncé	
	très enfoncé	
Cornée	humide	
	+ ou - humide	
	sèche	
Bouche	humide,chaude	
	gluante, froide	
	sèche,froide	
Plis de peau	normal	
	quelques secondes	
	>15 secondes	
Extrémités	chaudes	
	froides	
	glacées	
Etat des jugulaires	normal	
	déplétion	
	réplétion	
Couleur du sang	normale	
	framboise	
	noire	
Aspect du sang	fluide	
	épais	
Déshydratation	absente	
	légère <5%	
	modérée 6-8%	
	grave >8%	
Aptitude au relever	normale	

	diminuée	
	absente	
Sensibilité	conservée	
	non conservée	

Annexe 7 : Résultats des histologies

Veaux traités :

Veau N°6 :

- Foie : RAS
- Rein : RAS

Veau N°8 :

- Rein : congestion médullaire diffuse modérée à marquée.

Veau N°10 :

- Rein : congestion diffuse légère.
- Foie : congestion diffuse légère ; plusieurs images de mitoses hépatocytaires ; anisocaryose hépatocytaire modérée à marquée avec nucléolation variable.

Veau N°11 :

- Foie : Congestion diffuse légère ; plusieurs polynucléaires neutrophiles dans les sinusoides ; rares mitoses hépatocytaires ; anisocaryose hépatocytaire modérée à marquée avec nucléolation variable.

Veaux non traités :

Veau N°7 :

- Foie : infiltration portale lymphoplasmocytaire quasi-systématisée minime ; rares polynucléaires neutrophiles jeunes dans les sinusoides.
- Rein : RAS

Veau N°9 :

- Rein : Congestion diffuse légère.

Veau N°12 :

- Foie : Congestion diffuse minime ; rares mitoses hépatocytaires ; plusieurs polynucléaires neutrophiles dans les sinusoides ; anisocaryose hépatocytaire marquée avec nucléolation variable.

Veau N°13 :

- Rein : Congestion médullaire marquée.
- Foie : Congestion diffuse légère ; quelques polynucléaires neutrophiles dans les sinusoides ; microvacuolisation hépatocytaire diffuse légère ; anisocaryose hépatocytaire légère.

Annexe 8 – Résultats des galeries API, des sérotypages et de la détection des gènes de virulence

N° veau	Identification prélèvement	prélèvements	Résultats de galerie API ID 32 E	Sérogroupe Analyse sur antigène 078	Sérogroupe s Analyses sur antigène O (1 à 181)	PCR cnf/cdt (NTEC/ExPEC)	PCR P fimbriae	PCR eae/stx (STEC/VTEC/EHEC-EPEC)
2	02026440.02.00 1	Hémoculture I+6h	74474543400	-				
	02026440.02.00 2	Hémoculture I+12h	74474543400	-	O147	-	-	-
	02026440.02.00 3	Caillot cardiaque	74474543400	-				
	02026440.02.00 4	Rein	74474543400	-				
	02026440.02.00 5	foie	74467454340/ 40	-				
3	02026440.03.00 1	Hémoculture I+6h	74575543400	+	O78	+	-	-
	02026440.03.00 2	Caillot cardiaque	74565543420	+				
	02026440.03.00 3	Foie	6/74465743422	-				
	02026440.03.00 4	rein	74565543400	+				
4	02026440.04.00 1	Hémoculture I+6h	74575543400	+				
	02026440.04.00 2	Hémoculture I+12h	54575543400	+				

	02026440.04.00 3	Hémoculture I+18h	7456/75543400	+	ND	+	-	-
	02026440.04.00 4	Caillot cardiaque	54565543400 64464543400	- -				
	02026440.04.00 5	Foie	54565543400 ?	- -				
	02026440.04.00 6	Rein	54565543400	-				
5	02026440.05.00 1	Hémoculture I+6h	54565543400	+				
	02026440.05.00 2	Hémoculture I+12h	44465543400	-				
	02026440.05.00 3	Hémoculture I+18h	54565543400 44465543400	+ -				
	02026440.05.00 4	Hémoculture I+24h	44465543400	-	O137	-	-	-
	02026440.05.00 5	Caillot cardiaque	6456554300/40	-				
	02026440.05.00 6	Foie	44565543020	-				
	02026440.05.00 7	Rein	44565543000	-				
6	02026440.06.00 1	Hémoculture I+6h	54565543400	+				
	02026440.06.00 2	Hémoculture I+12h	54565543400	+				
	02026440.06.00 3	Hémoculture I+18h	54565543400	+	ND	+	-	-
	02026440.06.00 4	Hémoculture I+24h						

	02026440.06.00 5	Caillot cardiaque	44565543020	-				
	02026440.06.00 6	Foie	54565543400	+				
	02026440.06.00 7	Rein	54565543400	+				
7	02026440.07.00 1	Hémoculture I+6h	54565543400	+				
	02026440.07.00 2	Hémoculture I+12h	54565543400	+				
	02026440.07.00 3	Hémoculture I+18h	54565543400	+				
	02026440.07.00 4	Hémoculture I+24h	54565543400	+	ND	+	-	-
	02026440.07.00 5	Caillot cardiaque	64565743420	-				
	02026440.07.00 6	Foie	54565543400	+				
	02026440.07.00 7	Rein	74565543400	+				
8	02026440.08.00 1	Hémoculture I+6h	54565543400 04475554520	+ -				
	02026440.08.00 2	Hémoculture I+12h	74455/7543400	-	O153	-	+	-
	02026440.08.00 3	Hémoculture I+18h	54465543400	-	O153	-	+	-
	02026440.08.00 4	Hémoculture I+24h						
	02026440.08.00 5	Caillot cardiaque	04465553500	-	O NT	-	-	-

	02026440.08.00 6	Foie	74566643400	-	O73	-	-	-
	02026440.08.00 7	Rein						
9	02026440.09.00 1	Hémoculture I+6h						
	02026440.09.00 2	Caillot cardiaque	4446554340/20	-	O NT	-	+	-
	02026440.09.00 3	Foie	44465543400	-				
	02026440.09.00 4	Rein						
10	02026440.10.00 1	Hémoculture I+6h	54565543400	+	ND	+	-	-
	02026440.10.00 2	Hémoculture I+12h						
	02026440.10.00 3	Hémoculture I+18h	54565547420	-				
	02026440.10.00 4	Hémoculture I+24h	54565547420	-	O9	-	+	-
	02026440.10.00 5	Caillot cardiaque						
	02026440.10.00 6	Foie						
	02026440.10.00 7	Rein						
11	02026440.11.00 1	Hémoculture I+6h	54565543400	+				
	02026440.11.00 2	Hémoculture I+12h	44565543020	-				

	02026440.11.00 3	Hémoculture I+18h	44565543020	-	O83	-	+	-
	02026440.11.00 4	Hémoculture I+24h	54565543400	+	ND	+	-	-
	02026440.11.00 5	Caillot cardiaque						
	02026440.11.00 6	Foie						
	02026440.11.00 7	Rein	74465743420	-				
12	02026440.12.00 1	Hémoculture I+6h	54565543400	+				
	02026440.12.00 2	Hémoculture I+12h	54565547420	-				
	02026440.12.00 3	Hémoculture I+18h	54565543400	+				
	02026440.12.00 4	Hémoculture I+24h	54565543400	+				
	02026440.12.00 5	Caillot cardiaque	54565543400	+	ND	+	-	-
	02026440.12.00 6	Foie	54565543400	+				
	02026440.12.00 7	Rein	54565543400	+				
	02026440.12.00 8	Poumon	54565543400	+				
13	02026440.13.00 1	Hémoculture I+6h	54565543400	+				
	02026440.13.00 2	Hémoculture I+12h	44565553520	-				

	02026440.13.00 3	Hémoculture I+18h	54565543400	+				
	02026440.13.00 4	Hémoculture I+24h	54565543400	+	ND	+	-	-
	02026440.13.00 5	Caillot cardiaque	54565543400	+				
	02026440.13.00 6	Foie	54565543400	+				
	02026440.13.00 7	Rein	54565543400	+				
14	02026440.14.00 1	Hémoculture I+6h	54565543400	+				
	02026440.14.00 2	Hémoculture I+12h	54565543400	+				
	02026440.14.00 3	Hémoculture I+18h	54565543400	+	ND	+	-	-
	02026440.14.00 4	Hémoculture I+24h						
	02026440.14.00 5	Caillot cardiaque						
	02026440.14.00 6	Foie	54575543400	+				
	02026440.14.00 7	Rein						
15	02026440.15.00 1	Hémoculture I+6h	64465543400	-				
	02026440.15.00 2	Hémoculture I+12h	54565543400	+				
	02026440.15.00 3	Hémoculture I+18h	54565543400	+	ND	+	-	-

	02026440.15.00 4	Hémoculture I+24h	64565553500	-	O106	-	-	-
	02026440.15.00 5	Caillot cardiaque						
	02026440.15.00 6	Foie	5/74565543400	+				
	02026440.15.00 7	Rein						
16	02026440.16.00 1	Hémoculture I+6h						
	02026440.16.00 2	Hémoculture I+12h	5/74565543400	+				
	02026440.16.00 3	Hémoculture I+18h	74565543400	+				
	02026440.16.00 4	Hémoculture I+24h	54565543400	+	ND	+	-	-
	02026440.16.00 5	Caillot cardiaque	54565543400	+				
	02026440.16.00 6	Foie						
	02026440.16.00 7	Rein	44465543420	-				
17	02026440.04.00 1	Hémoculture I+6h	44565541400	-				
	02026440.17.00 2	Hémoculture I+12h	5/74565543400	-				
	02026440.17.00 3	Hémoculture I+18h	54565543400	-	O NT	-	-	-
	02026440.17.00 4	Caillot cardiaque	74565543420	+				

	02026440.17.00 5	Foie	54565543400	+				
	02026440.17.00 6	Rein	54565543400	+				

NT : non interprétable avec les sérums spécifiques des antigènes somatiques O1 à O181

Annexe 9 – Valeurs individuelles des analyses biochimiques sanguines

Veaux non traités – valeurs à l'inoculation

N °veau	K+ mmol/L	Na + mmol/L	pH	Cl- mmol/L	TA mmol/L	EBec mmol/L	Poids kg	Ht %	pCO2 mmHg	HCO3 mmol/L	TCO2 mmol/L	Ptot g/L	Hb g/dL	EBsg mmol/L	SID mEq/L	SIG mEq/L	Atot mEq/L
2	4,9	134	7,30	97	15	0	40	35	55	27	29	48	12	-1	42	-6	9
3	4,7	142	7,41	103	12	7	47	0	51	32	34	44	0	0	44	-1	11
7	4,7	150	7,45	103	19	9	48	38	47	33	34	49	13	10	52	0	0
9	4,5	139	7,40	99	14	6	45	29	50	31	33	49	10	6	45	-2	12
12	5,2	142	7,37	101	17	4	39	35	51	29	31	47	12	3	46	-6	11
13	5,5	141	7,39	100	12	10	51	44	58	35	37	50	15	8	47	0	12
16	5,5	136	7,27	95	16	4	50	47	68	31	33	50	16	0	47	-5	11
17	5,3	142	7,39	104	15	3	50	41	46	28	29	50	14	3	43	-3	12
<i>moyenne</i>	<i>5,03</i>	<i>141</i>	<i>7,37</i>	<i>100</i>	<i>15</i>	<i>5</i>	<i>46</i>	<i>34</i>	<i>53</i>	<i>31</i>	<i>33</i>	<i>50</i>	<i>12</i>	<i>4</i>	<i>46</i>	<i>-3</i>	<i>10</i>

Veaux traités – valeurs à l'inoculation

N °veau	K+ mmol/L	Na + mmol/L	pH	Cl- mmol/L	TA mmol/L	EBec mmol/L	Poids kg	Ht %	pCO2 mmHg	HCO3 mmol/L	TCO2 mmol/L	Ptot g/L	Hb g/dL	EBsg mmol/L	SID mEq/L	SIG mEq/L	Atot mEq/L
4	4,9	143	7,39	102	13	8	53	41	55	33	35	4,1	13	7	46	-3	10
5	4,8	139	7,39	97	21	1	51	41	43	26	27	4,5	14	1	47	-13	8
6	4,7	142	7,42	98	11	13	50	35	58	38	40	4,2	12	13	49	0	11
8	5,2	136	7,44	95	12	10	40	41	50	34	36	4,5	14	10	46	0	0
10	5,3	137	7,44	95	14	9	40	44	48	33	34	4,8	15	9	47	-2	12
11	4,5	143	7,44	102	15	7	50	38	46	31	32	4,2	13	7	46	-4	11
14	5,5	139	7,24	99	19	-1	49	0	62	27	29	4,8	0	0	46	-9	10
15	4,6	137	7,24	94	21	-1	40	35	64	27	29	5,0	12	-4	48	-10	11
<i>moyenne</i>	<i>4,9</i>	<i>140</i>	<i>7,38</i>	<i>98</i>	<i>16</i>	<i>6</i>	<i>47</i>	<i>34</i>	<i>53</i>	<i>31</i>	<i>33</i>	<i>4,5</i>	<i>12</i>	<i>5</i>	<i>47</i>	<i>-5</i>	<i>9</i>

Veaux traités – valeurs au moment de l'initiation du traitement

N °veau	K+ mmol/L	Na + mmol/L	pH	Cl- mmol/L	TA mmol/L	EBec mmol/L	Poids kg	Ht %	pCO2 mmHg	HCO3 mmol/L	TCO2 mmol/L	Ptot g/L	Hb g/dL	EBsg mmol/L	SID mEq/L	SIG mEq/L	Atot mEq/L
4	4,5	138	7,44	96	10	13	53	35	56	37	39	43	11	13	47	-2	8
5	4,3	137	7,46	94	10	13	51	41	52	37	39	45	14	13	47	-1	9

6	4,1	139	7,39	94	9	15	50	32	66	40	42	39	11	13	49	-2	7
8	5,4	133	7,34	94	11	7	40	44	62	33	35	50	15	5	44	-2	9
10	4,6	134	7,45	92	10	13	40	42	53	37	39	42	13	13	47	1	11
11	4,7	141	7,42	95	11	15	50	35	62	40	42	42	12	14	51	0	11
14	4,7	132	7,41	93	9	10	49	35	55	35	37	43	12	10	44	2	11
15	4,9	136	7,42	95	10	11	40	32	55	36	38	45	11	11	46	1	11
<i>moyenne</i>	<i>4,7</i>	<i>136</i>	<i>7,42</i>	<i>94</i>	<i>10</i>	<i>12</i>	<i>47</i>	<i>37</i>	<i>58</i>	<i>37</i>	<i>39</i>	<i>44</i>	<i>12</i>	<i>12</i>	<i>47</i>	<i>0</i>	<i>10</i>

BIBLIOGRAPHIE

1. Acres S D. Enterotoxigenic *Escherichia coli* infections in newborn calves : a review. *Journal of dairy science*. 1985 ; 68(1) : 229-256.
2. Adams R, Garry F B, Aldridge B M, Holland M D. Hematologic values in newborn beef calves. *Am. J. Vet. Res.* 1992; 53 (6): 994-950.
3. Aldridge B M, Garry F B, Adams R. Neonatal septicaemia in calves: 25 cases (1985-1990). *JAVMA*. 1993; 203 (9): 1324-1329.
4. Beconi-Barker M, Roof R D, Vidmar T J, Hornish R E, Smith E B, Gatchell C L, Gilbertson T J. Ceftiofur sodium: absorption, distribution, metabolism, and excretion I, target animals and its determination by high-performance liquid chromatography. Moats W A and Medina M B. *Veterinary drug residues. Food safety*. 1996; chap. 9.
5. Besser T E, Gay C C. Septicemic colibacillosis and failure of passive transfer of colostrum immunoglobulin in calves. *Veterinary clinics of North America: Food animal and practice*. 1985; 1(3): 445-459.
6. Bienvenu L, Corbière F, Labadens C. Le colostrum : à quoi sert-il, comment le prélever, comment l'utiliser ? *Bulletin des GTV* 2002 ; 17 : 37-41.
7. Blood and Radostits. *Veterinary medicine*. 7^e ed. London, Baillière Tindall. 1989. 1502 p.
8. Brown S A. *Proc. 17th ACVIM*. 1999: 262-264.
9. Caprile K A. The cephalosporin antimicrobial agents : a comprehensive review. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1988 ; 11 : 1-32.
10. Caprioli A, Falbo V, Roda L G, Ruggeri F M, Zona C. Partial purification and characterization of an *E. coli* cytotoxic factor that induces morphological cell alterations. *Infect. Immun.* 1983 ; 39 : 1300-1306.
11. Carlson G P. Fluid, electrolyte and acid-base balance. *Clinical biochemistry of domestic animals*. Kaneko Jerry J, H. J. W. E. B. M. L. San Diego, Academic Press, INC. 1997; 485 - 516.
12. Contrepois M. Caractéristiques et propriétés des colibacilles septicémiques du veau. *GRDEPV*. Lyon, 1991; 73-108.
13. Contrepois M, Dubourguier H C, Parodi A L, Girardeau J P, Ollier J L. Septicaemic *Escherichia coli* and experimental infection of calves. *Veterinary Microbiology*. 1986; 12: 109-118.
14. Contrepois M, Said M, Der Varianian M, Girardeau J P. Facteurs impliqués dans la virulence des colibacilles responsables de septicémies chez le veau. Colloque « Adhésion microbienne ». 1985.

15. Contrepois M, Gouet P. Etiologie des colibacilloses chez les bovins. Recueil de Médecine Vétérinaire. 1983 ; 159 (3) : 159-166.
16. Cortese V S. Immunologie néonatale. Le médecin vétérinaire du Québec. 2001 ; 31 (2) : 80-81.
17. De Rycke. Rôle des souches d'*Escherichia coli* non entérotoxigènes (K99-, ST-) dans a pathologie néonatale du veau. Ann. Rech. Vet.. 1984 ; 15 (1) : 75-95.
18. Espinasse J, Navetat H, Contrepois M, Baroux D, Schelcher F. A new diarrhoeic syndrome with ataxia in young Charolais calves : clinical and microbiological studies. The Veterinary Record. 1991; 4: 422-425.
19. Espinasse J, Collas R, Viso M, Tigeot P, Cantegrel O, Delvaux g, Petit Ph, Le Layec C, Hervy A, Lambert Ph. Mise au point experimental d'un modèle experimental de colibacillose néonatale chez le veau. Application à l'étude de l'activité clinique de la fluméquine. Rec. Méd. Vét. 1983 ; 159 (1) ; 33-39.
20. Euzéby J-P. Les hémocultures chez les carnivores domestiques. Le Point Vét. 1994 ; 26 (numéro spécial) : 431-436.
21. Fecteau M-E, House J K, Kotrski S F, Tankersley N S, Ontiveros M M, Alcantar C R, Smith B P. Efficacy of ceftiofur for treatment of experimental salmonellosis in neonatal calves. Am. J. Vet. Res. 2003; 64 (7); 918-925.
22. Fecteau G, Van Metre D C, Paré J, Smith B P, Higgins R, Holmberg C A, Jang S, Guterbock W. Bacteriological culture of blood from critically ill neonatal calves. Can. Vet. J. 1997a; 38: 95-100.
23. Fecteau G, Paré J, Van Metre D C, Smith B P, Holmberg C A, Guterbock W, Jang S. Use of a clinical sepsis score for predicting bacteremia in neonatal dairy calves on a calf rearing farm. Can. Vet. J. 1997b; 38: 101-104.
24. Gay C C, Besser T E. *Escherichia coli* septicaemia in calves. In: Gyles CL, ed. *Escherichia coli* in Domestic Animals and Humans, 1st ed. Wallingford, England : CAB International. 1994 : 75-90.
25. Godderis B. Les particularités du système immunitaire bovin. Journées Nationales des GTV- Clermont-Ferrand 2001 ; 59-62.
26. Gyles. *Escherichia coli* in Domestic Animals and Humans. Gyles CL, ed. 1st ed. Wallingford, England. 1994.
27. Hariharan H, Bryenton J, Onge J S, Heaney S. Blood cultures from calves and foals. Can. Vet. J. 1992; 33: 56-57.
28. Hoffsis G F, Welker F H. Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of disseminated infections in food animals. JAVMA. 1984; 185 (10): 1214-1216.
29. Hornish R E, Kotarski S F. Cephalosporins in veterinary medicine – Ceftiofur use in food animals. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2002; 2: 717-731.

30. Laperle A, Nadeau M, Cantin M. Profil de sensibilité de bactéries d'origine bovine, porcine et aviaire envers certains agents antibactériens. *Le Médecin Vétérinaire du Québec*. 1996 ;26(&) : 26-29.
31. Lofstedt J, Dohoo I R, Duizer G. Model to predict septicemia in diarrheic calves. *J. Vet. Inter. Med.* 1999 ; 13 : 81-88.
32. Maillard R, Boulouis H-J. Transferts d'immunité chez les espèces domestiques d'intérêt vétérinaire. Journées Nationales des GTV- Clermont-Ferrand 2001 ; 19-25.
33. Mainil J. Les colibacilloses dans l'espèce bovine. *Ann. Méd. Vét.* 1993 ; 137 : 343-350.
34. Mathevet P, Charrier E, Grandemange E, Davot J-L. Etiologie colibacillaire des diarrhées néonatales du veau. *Bulletin des GTV*. 2002 ; 14 : 135-137.
35. Médaille C. Les hémocultures. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*. 1999 ; 34 (4) : 545-546.
36. Moore W E. Acid-base and electrolyte changes in normal calves during the neonatal period. *Am. J. Vet. Res.* 1969.30(7): 1133-1138.
37. Navetat H, Rizet C, Meyus A, Schelcher F. Evaluation de l'équilibre acido-basique chez le veau : bases théoriques et pratiques. Journées nationales GTV- Nantes 2003a ; 121-129.
38. Navetat H, Schmitt E, Rizet Cl, Miro A, Schelcher F. Septicémie colibacillaire du nouveau-né: approche du praticien. De la recherche à la clinique. Ed. Maillard. SFB 2003b. 118-120.
39. Navetat H, Rizet Cl. Diarrhées néonatales du veau : quand recourir à l'antibiothérapie ? *Bulletin des GTV*. 2002 ; 17 : 115-121.
40. Oswald E. Les facteurs de virulence des *Escherichia coli* septicémiques du veau. De la recherche à la clinique. Ed. Maillard. SFB 2003. 118-120.
41. Oswald E, De Rycke J, Lintermans P, Van Muylem K, Mainil J, Daube G, Pohl P. Virulence factors associated with cytotoxic necrotizing factor type two in bovine diarrheic and septicaemic strains of *Escherichia coli*. *Journal of Clinical Microbiology*. 1991; 29 (11): 2522-2527.
42. Ou Said A M, Contrepois M G, Der Vartanian M , Girardeau J P. *Am. J. Vet. Res.* 1988; 49(10): 1657-1660.
43. Pohl P. Les souches pathogènes d' *Escherichia coli*, histoire et classification. *Ann. Méd. Vét.* 1993 ; 137 : 325-333.

44. Pohl P, Daube G, Mainil J, Lintermans P, Kaeckenbeeck A, Oswald E. Facteurs de virulence et phenotypes de soixante et une souches d'Escherichia coli d'origine bovine, productrices de la toxine cytotoxique nécrosante de type 1 (CNF 1). Ann. Méd. Vét. 1992 ; 23 : 83-91.
45. Pohl P. Facteurs de virulence chez les Escherichia coli septicémiques et saprophytes du veau. Ann. Méd. Vét. 1986 ; 130 : 515-520.
46. Powers M S, White M E, Dimock B, Stem E S. A comparison of three methods of skin preparation in cattle prior to collection of blood for aerobic culture. Irish Veterinary Journal. 1985 ; 39 : 113-114.
47. Schelcher F, Valarcher J-F, Foucras G. Particularités immunitaires périnatales et stratégies vaccinales. SFB. Troubles respiratoires des bovins. 1997 ; 267-277.
48. Schelcher F, De Rycke J, Martel J-L, Valarcher J-F, Espinasse J. Diarrhées colibacillaires néonatales du veau. PointVet. 1993 ; 25(155) : 611-623.
49. Schelcher F, Espinasse J. Etiologie du choc endotoxinique et son contrôle thérapeutique chez les ruminants. GRDEPV, Lyon. 1991 ; 171-219.
50. Soback S, Ziv G, Winkler M, Saran A. Pharmacokinetics of ceftiofur administered intravenously and intramuscularly to lactating cows. Isr. J. Vet. Med. 1989; 45: 118-123.
51. Van Bost S, Roels S, Mainil J. Necrotoxicogenic Escherichia coli type-2 invade and cause diarrhoea during experimental infection in colostrum-restricted newborn calves. Veterinary Microbiology. 2001; 81: 315-329.
52. Weber M W, Carlin J B, Gatchalien S, Lehmann D, Muhe L, Mulholland K E, The who young infants study group. Predictors of neonatal sepsis in developing countries. The Pediatrics Infectious Disease Journal. 2003; 22(8): 711-717.
53. Wilcke J R. Clinical pharmacology of antimicrobial drugs for the treatment of septicemic neonatal calves. Veterinary clinics of North America: Food Animal Practice. 1991; 7(3): 695-711.
54. Zambardi G, Freney J. Prélèvements en bactériologie clinique. Manuel de bactériologie clinique. 1993 ; vol 1 : 149-155.