



912THV-1

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB BLIDA
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de Docteur Vétérinaire

Thème :

**« Approche bibliographique des principales pathologies infectieuses
à tropisme nerveux chez les bovins »**

Réaliser Par :

ABDALLAH EL-HIRTSI Amine

Devant le jury composé de :

Promoteur : KHALED Hamza Maître-assistant -A-

Président :

Examineur :

2013-2014

DEDICAS

Je dédie ce modeste travail à :

🌸 *À ma défunte et très chère mère, en témoignage de ma profonde affection, de ma vive reconnaissance pour tous ses sacrifices consentis à mon égard.*

🌸 *Mon aimable épouse ;*

🌸 *Mes très chères et adorables filles Ghania et Nihal ;*

🌸 *Mes frères Issam et Rafik ;*

🌸 *Mes beaux parents ;*

🌸 *Ma sœur Nadia ;*

🌸 *Et en fin à tous ceux que j'aime et que je respecte.*

Amine..... ✍

REMERCIEMENTS

J'exprime à Dieu le tout puissant ma reconnaissance éternelle, pour le travail accompli, l'aide et la force qu'il m'a donné.

Je tiens à remercier énormément Mr KHALED Hamza mon promoteur, d'abord de m'avoir accepté ensuite pour ses orientations judicieuses, sa compréhension, son encouragement.

J'adresse mes vifs remerciements à Mr MOHAMED SAID M. d'abord de m'avoir encouragée pour continuer mon cursus universitaire et aussi pour ses conseils, sa disponibilité pleine et entière.

Mes remerciements vont aussi Mme HAMAMI, Mr TRIKI et Mr DELLALI R. pour leurs conseils et orientations judicieux

Je tiens à remercier énormément M^{me} Kheira secrétaire du chef de département de vétérinaire.

J'exprime ma profonde reconnaissance à mon épouse de m'avoir encouragée pour continuer mon cursus universitaire et de m'avoir énormément aidé pour élaborer ce mémoire et, également, pour son attention, son soutien moral et sa patience encore merci !

Que tous ceux qui m'ont aidé à l'élaboration de ce mémoire, trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude.

Résumé :

Le raisonnement diagnostique concernant les maladies à tropisme nerveux est délicat. En raison des difficultés tenant à la maladie nerveuse elle-même (expression polymorphe, peu de signes pathognomoniques), s'ajoutent les difficultés liées aux types d'activité (examen clinique neurologique peu aisé sur les bovins, examens complémentaires coûteux et à résultat différé, intervention tardive du vétérinaire rural).

S'il est évident qu'une connaissance approfondie de la neuro-anatomie et des troubles liés à des bactéries à tropisme nerveux est idéale pour diagnostiquer au mieux une affection nerveuse ; qu'obtenir un diagnostic étiologique définitif, tout en étant rentable n'est pas toujours aisé, il est néanmoins possible, avec des bases simples et des outils adaptés, de réaliser un examen clinique neurologique satisfaisant et de diagnostiquer les affections nerveuses chez les bovins.

Il faut toute fois garder en tête qu'en proposant une analyse simplifiée et systématique des données que l'on peut recueillir lors de l'examen d'un bovin malade, nous n'avons pu intégrer toutes les affections bactériennes touchant le système nerveux et toutes nuances et subtilités aux qu'elle le praticien peut être confronté face à des tableaux cliniques complexes.

Il faudra donc lors de l'utilisation de ces outils, toujours être conscient à la face de leur pertinence et de leurs limites face à certaines situations, car aucun signe clinique n'étant caractéristique .il est dangereux de ne considérer qu'une seule étiologie lors de l'apparition de signes cliniques neurologique.

Mots clefs :

Systeme nerveux

Listeria

Botulisme

Tétanos

haemophilus

Plan de Travail

Titre	Page
Introduction.....	01
1. Rappel anatomophysiologique du système nerveux.....	02
1.1. Anatomie du système nerveux.....	02
1.1.1. Organisation du système nerveux.....	02
1.1.1.1. Le neurone.....	02
1.1.1.2. Méninges.....	05
1.1.1.3. Liquide cérébro-spinal (CSF).....	05
1.1.1.4. Les cavités internes du cerveau.....	05
1.1.2. Irrigation du système nerveux.....	06
1.1.3. Le système nerveux central.....	06
1.1.3.1. Le cerveau.....	06
1.2. Immunité du système nerveux.....	08
1.2.1. Action du système nerveux sur le système immunitaire...08	
1.2.2. Les propriétés de l'immunité du système nerveux.....	09
1.2.2.1. Le privilège immunitaire.....	09
1.2.2.2. La barrière hémato-méningée.....	10
1.2.2.3. La faible expression des molécules de présentation des antigènes.....	11
1.2.3. Action du système immunitaire sur le système nerveux.....	11

2. Les principales maladies à tropisme nerveux.....	13
2.1. Listériose.....	13
2.1.1. Définition.....	13
2.1.2. Agent pathogène.....	13
2.1.3. Pathogénie.....	14
2.1.4. Transmission.....	15
2.1.5. Clinique.....	16
2.1.6. Diagnostic.....	19
2.1.6.1. Diagnostic clinique.....	19
2.1.6.2. Diagnostic complémentaire.....	20
2.1.7. Traitement.....	20
2.1.8. Prophylaxie.....	21
2.2. Botulisme.....	22
2.2.1. Définition.....	22
2.2.2. Agent pathogène.....	22
2.2.3. Pathogénie.....	23
2.2.4. Transmission.....	27
2.2.5. Clinique.....	28
2.2.6. Diagnostic.....	29
2.2.7. Traitement.....	30
2.2.8. Prophylaxie.....	31
2.3. Tétanos.....	33
2.3.1. Définition.....	33
2.3.2. Agent pathogène.....	33
2.3.3. Pathogénie.....	34

2.3.4. Transmission.....	38
2.3.5. Clinique.....	38
2.3.6. Diagnostic.....	40
2.3.7. Traitement.....	41
2.3.8. Prophylaxie.....	42
2.4. Hémophilose.....	43
2.4.1. Définition.....	43
2.4.2. Agent pathogène.....	43
2.4.3. Pathogénie.....	44
2.4.4. Transmission.....	45
2.4.5. Clinique.....	45
2.4.6. Diagnostic.....	48
2.4.7. Traitement.....	48
2.4.8. Prophylaxie.....	49
Conclusion.....	50
Références bibliographiques.....	51

Liste des figures

Titre	Page
Figure N°1 : Représentation schématique de l'influx nerveux (Anonyme1)	03
Figure N°02 : Coupe longitudinale de l'encéphale (Anonyme1)	07
Figure N°03 : Barrière hémato-méningée au niveau des capillaires (26)	10
Figure N°04 : Interaction entre une terminaison nerveuse et un macrophage de la rate (25)	12
Figure N° 05 : Multiplication de <i>Listeria monocytogenes</i> dans un monocyte (23)	14
Figure N° 06 : Prostration et torpeur chez une vache atteinte de listériose (19)	17
Figure N° 07 : Kératite et larmolement chez une vache atteinte de listériose (19)	17
Figure N° 08 : <i>Clostridium botulinum</i> au microscope optique ()	23
Figure N° 09 : Paralysie du train postérieur chez un veau atteint du botulisme (19)	29
Figure N° 10 : Mouvement de pédalage des membres antérieurs chez une vache atteinte du botulisme (19)	29
Figure N° 11 : Spore de <i>Clostridium tetani</i> dans une plaie	33

Introduction

Les pathologies nerveuses sont rares, mais nombreux sont les praticiens qui sont désarmés face à ce type de symptômes, souvent parce que leur interprétation suppose des connaissances en neuro-anatomie, ainsi que la maîtrise de la définition, de la physiopathologie et de la traduction clinique des affections nerveuses.

Ce mémoire a pour objectif de mettre en place une aide au diagnostic des troubles à expression nerveuse, qui permettent à un utilisateur peu ou pas initié en neuropathologie bovine d'interpréter les signes cliniques rencontrés et de diagnostiquer les affections concernées.

Cette aide prend la forme d'organigrammes, qui guident le praticien, d'une manière simple et synthétique. Ils présentent l'avantage de proposer un diagnostic différentiel qui soit pratique et basé sur les éléments cliniques et anamnestiques.

Ce travail s'articule en 2 grandes parties. La première présente des notions de base en neuro-anatomie, ainsi que des notions en neuro-immunologie. La deuxième est une illustration des principales maladies à tropisme nerveux quasiment exclusif.

1. Rappel anatomophysiologique du système nerveux

1.1. Anatomie du système nerveux

L'ajustement de l'organisme à son environnement et la coordination de ses activités vitales complexes sont les fonctions du système nerveux. Excitabilité et conductivité forment la base de l'activité neurale de répondre à certaines modifications ou stimuli survenant dans son environnement. Si le stimulus est suffisant pour exciter le tissu nerveux, une onde d'excitation appelée impulsion nerveuse est mise en route. La conductivité comprend la transmission de cet état d'excitation d'une région dans une autre région plus éloignée dans l'organisme. (50)

1.1.1. Organisation du système nerveux

1.1.1.1. Le neurone

Le neurone ou cellule nerveuse est l'unité structurelle et fonctionnelle du système nerveux. Elle est composée d'un corps cellulaire (cyton) qui contient un noyau et de un ou plusieurs rameaux allongés : les fibres nerveuses. Les fibres nerveuses qui conduisent l'impulsion nerveuse vers le cyton sont appelées Dendrites. Celles qui importent l'influx nerveux du cyton, sont appelées Axones. (50)

L'impulsion nerveuse est transmise par contact entre les arborisations terminales d'un neurone et le cyton ou les dendrites d'un autre sans continuité réelle entre les 2 cellules. Le point de contact est appelé Synapse. Comme l'on peut considérer que les dendrites sont des extensions protoplasmiques du cytons, elle augmente considérablement la capacité qu'a le neurone de recevoir mes impulsions. (50)

La forme et la dimension des neurones varient considérablement mais on peut les grouper en trois classes sur la base du nombre et de l'arrangement de leurs rameaux : neurones unipolaire (qui sont sans doute extrêmement rares chez l'adulte mais que l'on trouve fréquemment chez l'embryon), bipolaires et multipolaire. Cependant une branche, la dendrite physiologique est attaché périphériquement à un récepteur, alors que l'autre, l'axone vrai, se termine centralement, sur des cellules dans le cerveau ou la moelle épinière.

Les neurones pseudo-unipolaires sont logés dans les ganglions spinaux, et autres sensitifs qui sont des agrégats périphériques de cellules nerveuses. Les neurones bipolaires comprennent deux rameaux, chacun partant d'un pôle de la cellule. (50)

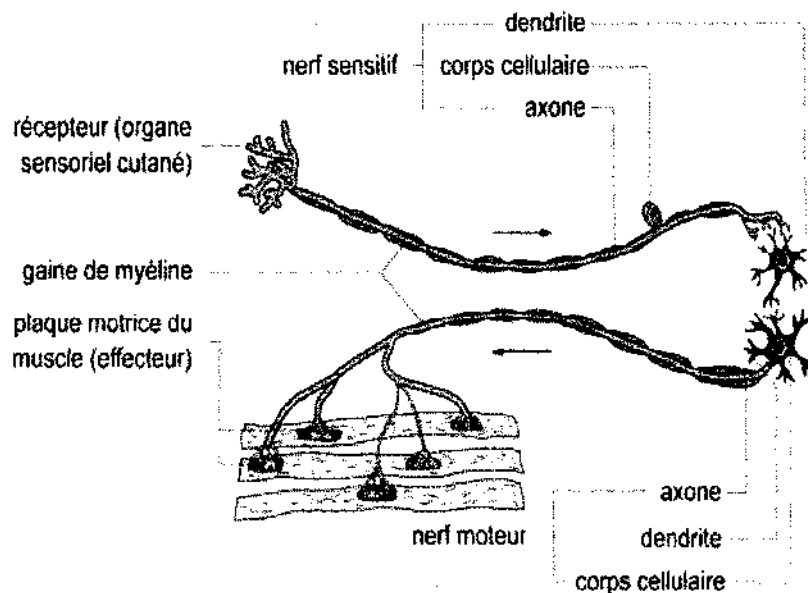


Figure N°01 : Représentation schématique de l'influx nerveux (Anonyme1)

a. Fibres nerveuses

Un axone est une fibre nerveuse mince, de longueur variable naissant dans le cyton et se terminant en se divisant en nombreuses branches fines contenant de petits boutons. La synapse est formée par le contact entre les boutons terminaux, par l'intermédiaire des gemmules, ou par apposition parallèle avec les corps spécialisés ou dendrites des autres neurones. On reconnaît quatre types d'axones (50) :

- les fibres myélinisées qui sont entourées de couches concentriques de myéline (qui est une membrane produite par les cellules de Schwann). En retour celle-ci est entourée par une membrane basale ou tube du neurilemme. La plupart des nerfs périphériques du corps sont de ce type ;

- les fibres myélinisées sans neurilemme. On les trouve dans la substance blanche du cerveau et dans la moelle épinière ;
- des axones non myélinisés entourés par une gaine de Schwann qui ne produit pas de myéline ;
- grise du cerveau et de la moelle épinière. Ils forment également les terminaisons périphériques des fibres nerveuses.

On peut diviser les nerfs périphériques en deux groupes selon la direction dans laquelle ils transmettent les impulsions (50) :

- les fibres qui conduisent les impulsions du cerveau ou de la moelle épinière vers la périphérie, ce sont des fibres efférentes ou motrices.
- les fibres qui conduisent les impulsions de la périphérie vers le cerveau ou la moelle épinière, ce sont les fibres afférentes ou sensibles.

b. Récepteurs

Logés dans les extrémités périphériques des fibres afférentes, on a différents types de structures nerveuse spécialisées que l'on appelle récepteurs sensoriels ou organes des sens. Chaque récepteur, quelque soit sa structure, est composé de protoplasme spécialisé qui est très sensible à certaines sortes de stimulations, mais relativement insensible à l'autres. En se basant, sur leurs relations générales anatomiques et fonctionnelles, on classe généralement les récepteurs en: extéroceptifs, proprioceptifs et intéroceptifs. (50)

c. Arc reflexe

Le récepteur stimulé envoie une impulsion dans une fibre afférente qui se dirige centralement vers le cerveau ou la moelle épinière où il se termine par une synapse avec un neurone efférent. La fibre efférente se dirige périphériquement pour se terminer dans un organe effecteur, par exemple un muscle ou une glande. Ce type de circuit porte le nom d'arc réflexe. Il comprend une fibre afférente qui commence au niveau d'un organe récepteur, pénètre dans la moelle épinière, et se termine sur un neurone moteur dans la substance grise antérieure de la moelle. (50)

d. Neuroglie

On appelle neuroglie le tissu de support du système nerveux. Il est composé de cellules, de fibres et d'une substance de base homogène. Les cellules de la neuroglie sont les astrocytes, l'oligodendrogliose et la microglie. En dehors de leur rôle de support elles servent les neurones en les nourrissant et en les isolant. (50)

1.1.1.2. Méninges

Autour du cerveau et de la moelle épinière on a 3 membranes ou méninges. L'externe, ou dure-mère est dense, solide et fibreuse. Immédiatement sous la dure-mère, on a un tissu conjonctif fin, délicat, qui est réuni par de nombreux trabécules fins à la membrane la plus interne la pie mère. L'arachnoïde forme un feuillet autour du cerveau et de la moelle épinière, mais la pie-mère est attachée intimement au tissu nerveux sous-jacent, en couvrant tous les plis et s'enfonçant dans les sillons et fissures de sa surface. (50)

1.1.1.3. Liquide cérébro-spinal (CSF)

Le CSF est formé en grande partie par le plexus choroïdien qui borde le toit, et tapisse les parois des ventricules du cerveau. La première fonction du CSF est de se comporter en coussin hydrostatique autour du cerveau et de la moelle épinière, de telle façon que l'on peut dire que le cerveau « flotte » dans un milieu liquide. Les modifications du volume du cerveau, résultat de quelque processus pathologique sont reflétées par des altérations des quantités de CSF. C'est un mécanisme compensatoire, protecteur, qui maintient une pression intracrânienne relativement constante. (50)

1.1.1.4. Les cavités internes du cerveau

Profondément située dans la substance des deux hémisphères cérébraux se trouve une grande cavité formant 2 ventricules latéraux. Les 2 ventricules latéraux communiquent par un foramen inter ventriculaire avec l'extrémité antérieure d'un espace forme de voûte, étroit, le troisième ventricule, logé sur la ligne médiane du cerveau.

À son extrémité postérieure le 3^{ème} ventricule s'ouvre dans l'aqueduc cérébral qui réunit les 3^{ème} et 4^{ème} ventricules. Le 4^{ème} ventricule en forme de losange repose en dessous de la tente du cervelet, entre le bulbe et le pont. (50)

1.1.2. Irrigation du système nerveux

Normalement les artères carotides et vertébrales contribuent le plus à l'irrigation sanguine du cerveau. Il existe une circulation collatérale riche à travers de laquelle un courant sanguin suffisant peut se faire même si les 4 plus grandes artères du cou ont été clampées. L'anatomie de l'irrigation sanguine principale et des autres voies par lesquelles le sang peut atteindre le cerveau lorsque les voies principales ont été occluses. (50)

1.1.3. Le système nerveux central

Le cerveau et la moelle épinière qui forment le système nerveux central sont enfermés dans une boîte osseuse constituée par le crâne et la colonne vertébrale. Le cerveau est formé de deux hémisphères cérébraux du pédoncule, et du cervelet. Il occupe la cavité crânienne à la base de laquelle on trouve de nombreux trous servant, au passage des vaisseaux sanguins et des nerfs. Au travers de la plus grande de ces ouvertures, le foramen magnum, qui est situé en région postéro-ventrale de la cavité crânienne, passe la partie la plus distale du bulbe, qui se continue par la moelle épinière. (2, 50)

1.1.3.1. Le cerveau

Les hémisphères cérébraux forment la plus grande partie du cerveau. Ils sont séparés en partie l'un de l'autre par une fissure longitudinale profonde qui est complète en avant et en arrière, mais qui, dans la portion centrale, ne s'étend que jusqu'à un grand pont de tissu interconnectant, le corps calleux. La surface de chaque hémisphère est caractérisée par un grand nombre de crêtes tortueuses ou circonvolutions appelées gyri qui sont séparées l'une de l'autre par des dépressions ou sillons appelés sulci. (2, 50)

Chaque hémisphère est divisé en quatre lobes principaux : frontal, pariétal, temporal et occipital. Les lobes frontaux occupent environ 1/3 de chaque hémisphère; et sont limités en arrière par le lobe pariétal. Sous le lobe pariétal, le lobe temporal occupe une partie considérable de la surface latérale de l'hémisphère. La partie postérieure de l'hémisphère est formée par le lobe occipital. (2 ,50)

Les zones de projection efférente comprennent la région motrice qui représente l'activité musculaire. Les zones de projection afférente sont en rapport avec les sensations et comprennent les aires visuelles, auditives, gustative, et olfactive. (2 ,50)

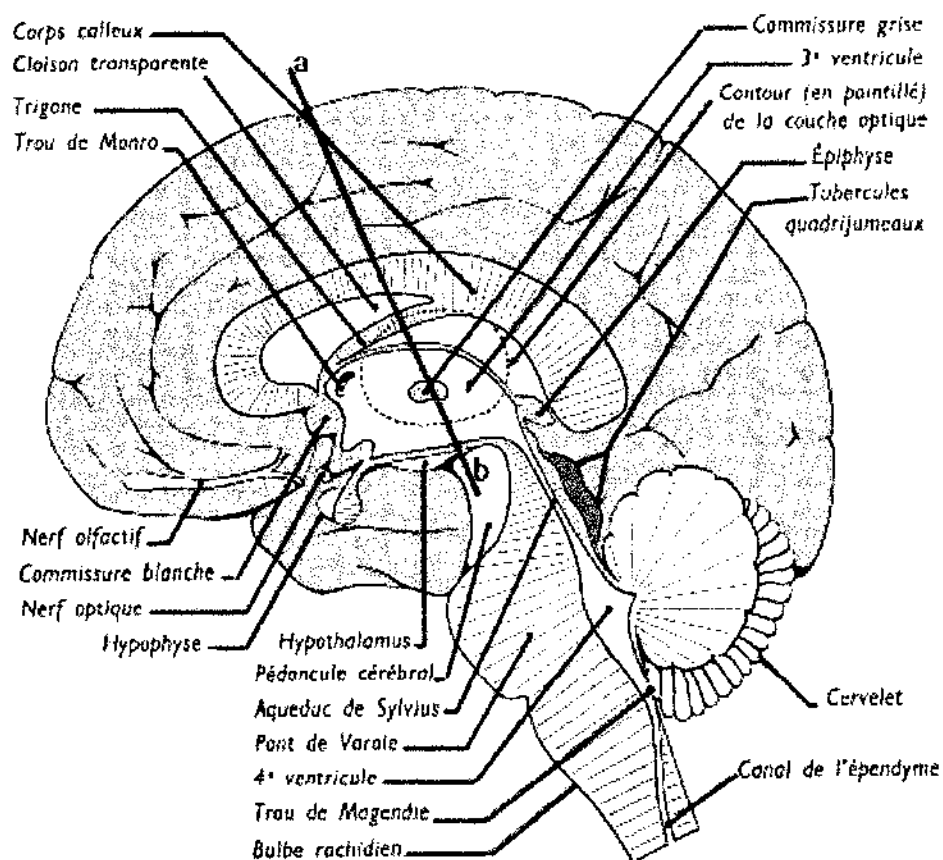


Figure N°02 : Coupe longitudinale de l'encéphale (Anonyme1)

a. Le cortex cérébral

Le cortex est la partie la plus importante du cerveau. Ainsi qu'on il noté, il contient à la fois des régions motrices et sensitives et il est responsable des actes d'intelligences. Cependant après ablation expérimentale de la totalité du cortex, l'animal est encore capable d'effectuer de nombreuses activités motrices complexes. (2, 50)

b. Le corps strié

On trouve plusieurs noyaux sous-corticaux à la base du cerveau que l'on appelle corps strié, ils sont réunis l'un à l'autre, et à différentes parties du diencéphale, du cortex moteur et provenant d'une modification du contrôle. (2, 50)

1.2. Immunité du système nerveux

1.2.1. Action du système nerveux sur le système immunitaire

Les règles qui régissent le fonctionnement du SI au niveau du SN sont différentes de celles qui régissent le fonctionnement du système immunitaire global. Donc, l'ensemble des règles particulières qui contrôlent l'accès du SI et son fonctionnement au niveau du SN font de ces organes des sites immuns privilégiés. Ces organes sont à l'abri de la réponse immunitaire qui pourrait être préjudiciable pour leur bon fonctionnement. Néanmoins, ce privilège qui peut être interprété comme un moyen de protection des neurones dont les fonctions sont vitales pour l'organisme, peut se retourner contre l'hôte lorsque le SN est le siège d'une infection. Le SN semble appliquer la règle « mieux vaut un neurone infecté qu'un neurone mort » (15).

Ainsi le contrôle du SN sur le SI est rendu possible par (20) :

- le partage de récepteurs à neurotransmetteurs par les cellules immunitaires et neuronales qui sont sensibles toutes les deux aux cytokines et aux neurotransmetteurs ;

- l'innervation des organes lymphoïdes par des terminaisons qui délivrent aux cellules immunes des neurotransmetteurs et ou des cytokines ;
- la sécrétion d'hormones par les neurones, véhiculées par la voie sanguine, qui régulent des fonctions immunes.

1.2.2. Les propriétés de l'immunité du système nerveux

1.2.2.1. Le privilège immun

Le concept de privilège immun est fondé sur les expériences de greffe dans le SN par Medawar en 1948. Il a été formulé pour expliquer pourquoi des greffons allogéniques n'étaient pas rejetés quand ils étaient introduits dans le SN, l'œil ou les organes reproducteurs. Les greffons auraient été protégés de l'attaque des cellules tueuses par la limitation des échanges entre le SN et le sang et par un ensemble de mécanismes aboutissant à une mauvaise reconnaissance des tissus ou à une inactivation des mécanismes d'élimination immunitaires (15,20).

En fait, le privilège immun résulte de (15,20) :

- la présence d'une barrière hémato-méningée imperméable aux Ac et aux cellules immunitaires non activées et en particulier les lymphocytes T et B ;
- les mécanismes induisant l'apoptose des cellules activées qui peuvent franchir la barrière hémato-méningée ;
- les mécanismes diminuant la présentation antigénique ;
- la pauvreté en cellules présentatrices d'antigènes professionnelles ;
- l'absence de canaux lymphatiques ;
- la faible expression de CMH et de molécules de co-stimulation sur les cellules du cerveau ou sur les cellules endothéliales des capillaires
- la sécrétion de facteurs suppressifs par les cellules gliales (facteur PG).

1.2.2.2. La barrière hémato-méningée

Constituée par les parois des capillaires sanguins qui irriguent le SN, cette barrière règle le passage des cellules immunitaires et des protéines dans le SN. Elle a pour rôle la protection du SN des invasions de pathogènes ou de toxines microbiennes. Elle est imperméable aux protéines grâce à ses jonctions serrées et la faiblesse du flux transcellulaire. (26)

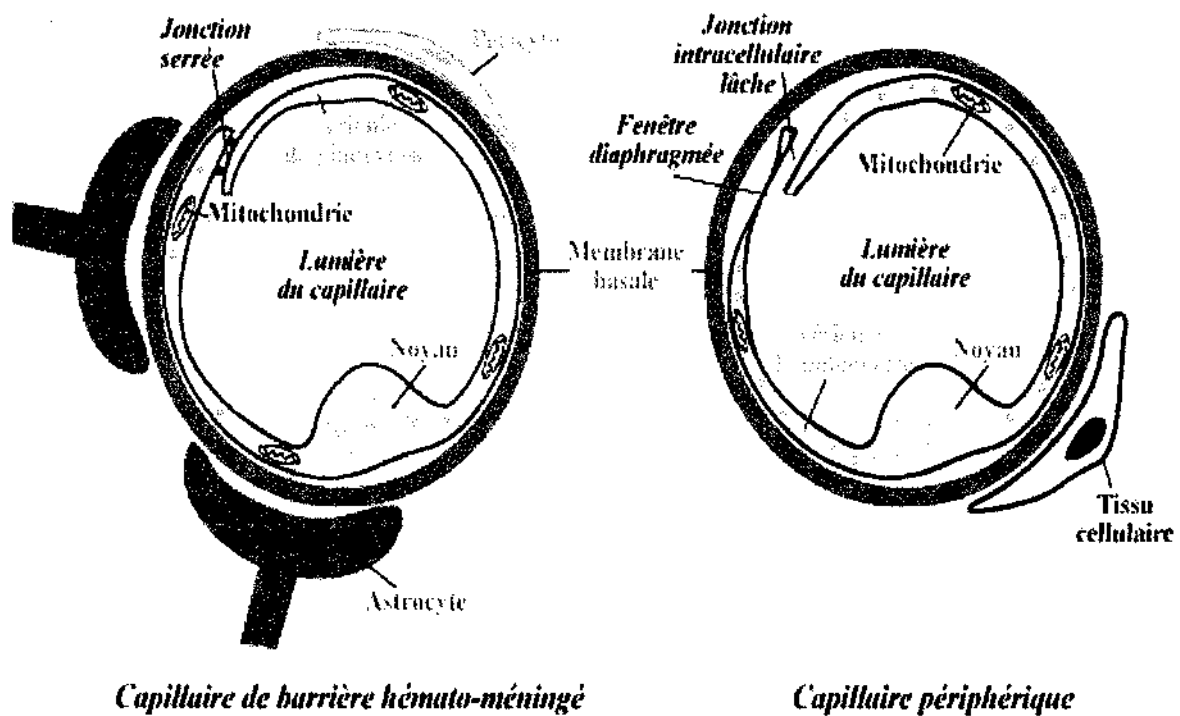


Figure N°03 : Barrière hémato-méningée au niveau des capillaires (26)

Dans le SN sain, très peu de cellules immunitaires passent à travers cette barrière. Mais lors d'une inflammation, uniquement certaines cellules sont capables d'y franchir. L'inflammation induit l'expression de molécules d'adhésion et de présentation

des antigènes (CMH de classe I et II) qui attirent les neutrophiles et permettent le passage des monocytes et des lymphocytes dans le SN inflammé. (13)

Les cytokines TNF- α , IL-1 et IFN- γ favorisent l'expression des molécules d'adhésion et l'attraction des lymphocytes et des monocytes dans le SN. Les lymphocytes T ont du mal à se déplacer dans le parenchyme du fait de l'absence de canaux lymphatiques. (13)

1.2.2.3. La faible expression des molécules de présentation des antigènes

Un système nerveux sain n'exprime que très peu le CMH class I et II. Les neurones électriquement actifs vivants régulent l'expression des molécules de classe I et II sur les cellules gliales environnantes. Le niveau d'expression des CMH est faible dans le parenchyme nerveux contrairement aux macrophages dans les espaces péri vasculaires, dans les méninges et les plexus choroïdes qui expriment fortement ces molécules ce qui en fait des présentatrices potentielles, en particulier si ces cellules portent le phénotype de cellules dendritiques matures. En plus, les astrocytes et la glie ne sont pas d'efficaces présentatrices d'antigène puisqu'elles ne permettent pas l'activation complète des lymphocytes, au contraire, elles induisent leur destruction par apoptose. (25)

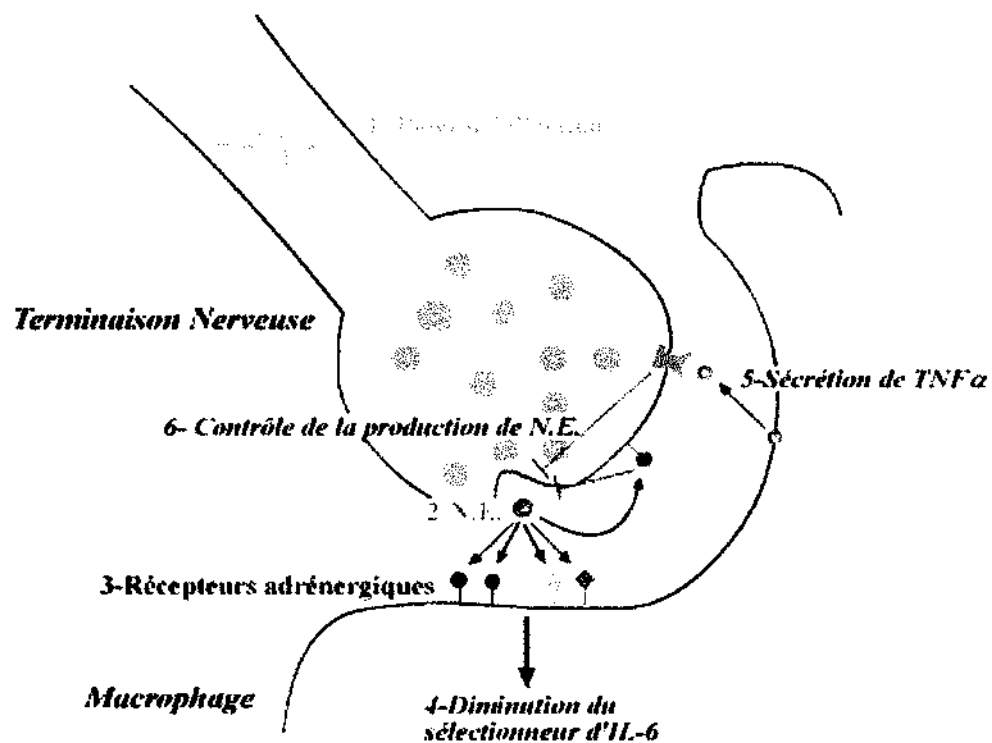
La réponse immunitaire vis-à-vis une infection est moindre qu'en périphérie, elle se caractérise par une réponse de type Th2 qui n'aboutit pas à l'élimination de l'agent pathogène. L'absence de contrôle de l'infection peut alors induire soit la mort de l'hôte, soit l'installation d'une infection chronique ou latente. (25)

1.2.3. Action du système immunitaire sur le système nerveux

Certaines lésions du cerveau induisent une immunosuppression. Le contrôle de la réponse immunitaire peut s'effectuer au travers de l'innervation des organes lymphoïdes périphériques. Les terminaisons nerveuses transportent des

neuromédiateurs qui peuvent moduler le fonctionnement des cellules du système immunitaire. Parmi les neuromédiateurs actifs, on peut citer les catécholamines et en particulier la norépinephrine. Les cellules du système immunitaire expriment des récepteurs spécifiques de ces neuromédiateurs.

Le privilège immunitaire du cerveau s'étend en dehors du SNC. Il s'est avéré que les tumeurs du cerveau s'accompagnent de sécrétion de TGF- β qui réduit la réponse immunitaire en périphérie. (20)



Sous l'action d'un Potentiel d'action, la NE est excrétée par la terminaison nerveuse à proximité du macrophage et se lie aux récepteurs adrénergiques du macrophage. La liaison de la NE à la membrane du macrophage diminue le sélecteur d'IL-6. En retour, le macrophage, par sécrétion de TNF α peut contrôler la production par la terminaison nerveuse de NE.

Figure N°04 : Interaction entre une terminaison nerveuse et un macrophage de la rate (25)

2. Les principales maladies à tropisme nerveux

2.1. Listériose

2.1.1. Définition

Le genre *Listeria* est constitué de bactéries largement répandues dans le milieu extérieur. Il compte actuellement 6 espèces dont *Listeria ivanovii* et, surtout, *Listeria monocytogenes* sont responsables d'infections chez l'homme et/ou l'animal.

Listeria monocytogenes, espèce type du genre *Listeria*, a été décrite en 1926 par Murray et al. sous le nom de "Bacterium monocytogenes". En 1940, Pirie a proposé la nomenclature de *L. monocytogenes* qui sera retenue par l'ICSP (Comité International de Taxonomie des Procaryotes). Dès 1973, les premières études d'hybridation ADN-ADN avaient suggéré l'hétérogénéité génomique des souches regroupées sous la dénomination de *L. monocytogenes*. (1)

Le premier cas de listériose humaine a été décrit par Benallégue et coll en 1967. En 1989, Bellouni a pu isoler des bactéries appartenant au genre *Listeria* à partir de 87 placentas de bovins. À l'an 2000, 10 souches de *Listeria* dont 7 *L. monocytogenes* et 3 *L. innocua* à partir de 419 échantillon de denrées alimentaires autres que le lait. (1)

2.1.2. Agent pathogène

Listeria monocytogenes est le germe responsable, il peut être isolé en culture pure des sujets malades. Diverses souches ont été identifiées, la plus courante dans les enzooties naturelles d'élevage est la souche 4B. *L. monocytogenes* possède un haut pouvoir infectant, mais que faiblement pathogène, la maladie ne peut être reproduite que chez les sujets dont la résistance est amoindrie. (8, 23)

Les *Listeria sp.* se présentent sous la forme de petits bacilles droits (quelques cellules peuvent être incurvées), de 0,4 à 0,5 µm de diamètre sur 0,5 à 2,5 µm de longueur, aux extrémités arrondies, se présentant de manière isolée ou groupés en V ou en L ou en palissades ou, parfois, en courtes chaînes. Dans les vieilles cultures, il est possible d'observer des formes mesurant de 6 à 20 µm de longueur et lors de l'examen d'un produit pathologique ou lors de l'observation d'un bouillon de culture, il est possible d'observer des formes coccoïdes (0,4 à 0,5 µm de diamètre sur 0,4 à 0,6 µm de

longueur). Ce sont des bactéries à Gram positif (les cellules prélevées dans de vieilles cultures retiennent mal la coloration de Gram), non capsulées, non sporulées, aéro-anaérobies facultatives mais cultivant mieux en aérobiose et mobiles lorsqu'elles sont cultivées à 20 - 28 °C. La ciliature est de type péritriche avec un nombre de flagelles compris entre 1 et 5 et la mobilité est caractéristique car la bactérie semble tourner sur elle-même. En gélose mobilité (ensemencement par une strie centrale) incubée à 25 °C, la mobilité se traduit par une image typique en sapin renversé traduisant, outre la mobilité, le caractère aérobie préférentiel des *Listeria sp.* (8,23)

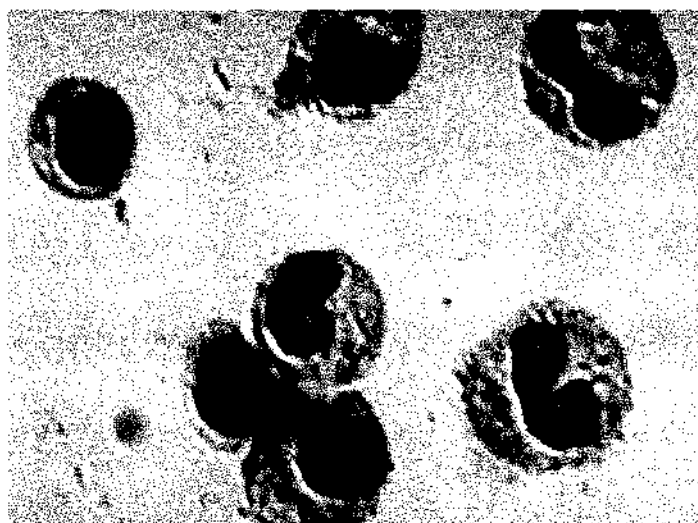


Figure N°05 : Multiplication de *Listeria monocytogenes* dans un monocyte (23)

2.1.3. Pathogénie

Les manifestations de la maladie sont nombreuses et leur distribution est variée selon l'espèce animale envisagée.

Lorsque la maladie est induite par injection à titre expérimental, on peut avoir la forme viscérale et la forme méningo-encéphalitique, le germe peut être isolé du cerveau, de la moelle épinière et des viscères. Dans la maladie naturelle, une seule forme sévit sur un effectif donné, soit la forme encéphalitique, soit la forme viscérale.

Dans la forme nerveuse, seul le cerveau renferme la bactérie. Alors, dans la forme viscérale, c'est dans les viscères, parfois dans la moelle épinière, que l'on isole le germe, mais jamais dans le cerveau. Ces observations donnent du poids à l'hypothèse selon laquelle telle voie d'entrée induit plus particulièrement telle forme morbide. (8, 9)

La mode de pénétration de *L. monocytogenes* dans le cerveau est encore discutée. Il a été démontré expérimentalement que la bactérie peut remonter le long du nerf trijumeau et au trajet de ce nerf ainsi qu'à celui de ses branches. On pense que l'infection atteint d'abord les branches périphériques du nerf à la faveur de lésions de la muqueuse buccale. Un travail réalisé sur des cas spontanés indique cependant que l'infection du cerveau se produit par voie sanguine, la bactérie venant se loger dans les formations réticulaires du pédoncule cérébrale moyen, le pont et la médullaire avec extension ultérieure aux méninges, à l'épendyme et occasionnellement aux yeux. Il est cependant possible que les 2 modes de pénétration soient également importants. (8, 9)

L'ingestion du germe avec franchissement de la paroi intestinale induit, soit une infection inapparente avec excrétion fécale du germe pendant un temps très long, soit une bactériémie avec localisation en divers organes, soit encore une septicémie mortelle. La métrite est constante et si le fœtus n'est pas expulsé, il peut s'ensuivre une listériose septicémique mortelle. (8, 9)

La localisation encéphalique est souvent unilatérale ce qui explique les symptômes locaux de paralysie faciale et la marche en cercle. Pour les autres signes, tels que l'indifférence et la pousser de tête sont dus aux effets plus généraux de l'inflammation du cerveau. L'extension de l'infection par le nerf optique peut provoquer de l'endophtalmie. (8,9)

2.1.4. Transmission

Bien que les *Listeria sp.* et *L. monocytogenes* soient des bactéries ubiquistes, la plupart des cas de contamination résultent de l'ingestion d'aliments fortement contaminés. (site 3.9) La méningo-encéphalite peut être reproduite expérimentalement par instillation nasale, par inoculation dans le cul de sacs de la conjonctive ou par

injections intracérébrale ou intracarotidienne. Les injections intraveineuses et sous cutanées provoquent la septicémie, l'infection par voie buccale donne une infection viscérale, tandis que l'injection intraveineuse chez les génisses en gestation entraîne l'avortement. (site 3,9)

La voie d'entrée de l'infection dans les cas naturels est mal connue, mais la prédominance de certaines formes de la maladie dans divers circonstances de milieu indique que l'infection peut emprunter plusieurs voies. il semble probable que l'infection méningo-encéphalitique fait suite à une contamination par inhalation ou par voie conjonctivale, tandis que l'infection viscérale avec avortement provient de l'ingestion de substances infectantes. Il est à signaler que la transmission vénérienne peut également se traduire par un avortement. (site3,9)

Le matériel infectant est émis par les malades dans les fèces, les urines, l'avorton, l'écoulement utérin consécutif à l'avortement et dans le lait. la propagation d'animal à animal dans un groupe peut se faire directement, les observations l'ont bien montré, mais d'autres observations d'enzooties naturelles ont également démontré que la contagion pouvait être médiate (c'est-à-dire s'opérer par l'intermédiaire d'objets inanimés, des expériences sont venus confirmer ce fait). Site3,9)

Le germe persiste jusqu'à 3 mois dans les excréments de mouton, on a pu prouver qu'il résistait plus de 11mois dans les bouses de vache, 207 jours sur la paille sèche et plus de 2 ans dans un sol sec et dans les fèces. La bactérie supporte des températures de -20°C pendant 2 ans, elles sont toujours vivante après congélation et décongélation répétées. Les faits épizootiques indiquent que les animaux porteurs de germe jouent un rôle dans la contagion et que les sujets normaux provenant d'un troupeau infecté peuvent apporter la maladie dans un effectif ou on les introduit. (site3 ,9)

2.1.5. Clinique

Chez les bovins, la maladie n'est pas bien connue et sa connaissance par le clinicien semble très difficile. On remarque une prédominance des formes nerveuses et abortive par rapport aux formes septicémiques et localisées (conjonctivales, oculaires, pulmonaires, digestives et cutanées). (8,9)



Figure N° 06 : Prostration et torpeur chez une vache atteinte de listériose (19)

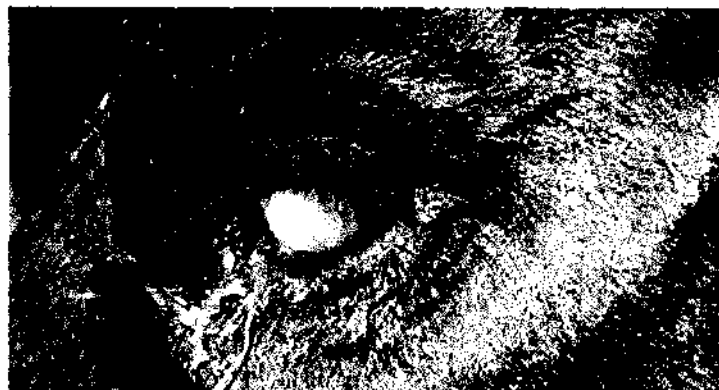


Figure N° 07 : Kératite et larmolement chez une vache atteinte de listériose (19)

a- Listériose méningo-encéphalitique (8 ,9)

C'est la forme habituelle de la listériose des bovins non gravides, et sans doute, aujourd'hui la cause la plus fréquente d'encéphalite dans cette espèce.

L'infection cérébrale est généralement localisée aux régions de la base, aux pédoncules cérébraux et au cervelet.

Le syndrome est identique chez les bovins adultes, le cours de la maladie est ordinairement de 1 à 3 semaines. Par contre, chez le veau, la maladie est plus aigue et la mort se produit en 3 à 4 jours.

Le tableau clinique est dominé par le syndrome de l'immobilité avec paralysie faciale et unilatérale. Il s'agit de l'encéphalite qui s'accompagne d'une atteinte du nerf facial trijumeau. Les malades sont apathiques, souvent somnolents, ils s'isolent du reste de l'effectif. La préhension et la mastication sont lentes, le sujet peut demeurer de longues périodes avec des brins de fourrage débordant de la bouche et un écoulement de salive.

La position de la tête et du cou est variable. Dans la majorité des cas, il y a déviation de la tête d'un côté, sans rotation sur sans grand axe (c'est-à-dire sans rotation de la tête comme dans les infections de l'oreille moyenne). Cependant, la tête peut être fléchie vers l'arrière ou vers le bas selon la localisation des lésions cérébrales, dans certains cas, elle peut avoir un port normal. La déviation de la tête ne peut être modifiée par la volonté du sujet et si on la corrige manuellement, la tête reprend sa position initiale dès qu'on n'exerce plus d'efforts. Une paralysie faciale unilatérale est courante, l'oreille, la paupière et la lèvre du côté atteint présentent une paralysie flasque.

La marche se fait habituellement en cercle dans la direction de la déviation et le cercle décrit est de faible diamètre.

Une panophtalmie, une conjonctivite avec présence de pus dans la chambre antérieure de l'œil ou des deux yeux ne sont pas rares chez les bovins malades depuis plusieurs jours. Parfois, cette paralysie surajoutée, intéresse la langue et le larynx et rendant la déglutition impossible, en revanche, ce syndrome est moins pathognomonique.

Le sujet garde peu à peu le décubitus, il est dans l'incapacité de se relever, alors même que les membres conservent leur mouvement, la mort est due à une syncope respiratoire.

La fièvre habituellement est de 40°, parfois 42° est habituelle au début de la maladie, mais généralement revient à la normale lorsque les signes cliniques sont dans leur plénitude.

b- Listériose abortive (8,9)

La maladie a été déjà observée très précocement après le début d'une alimentation par l'ensilage. Chez les bovins, on connaît de nombreux avortements d'allure sporadique qui sont dus à *L. monocytogenes*. Mais dans certains cas, des enzooties d'avortements ont été signalées. Chez la vache, il peut y avoir mortinatalité ou avortement vers le 7^{ème} mois de gestation ou plus tard, la rétention du placenta est fréquente, on ne note aucun signe clinique de méningo-encéphalite, mais le sujet est manifestement malade avec une hyperthermie.

Si le veau reste vivant au moment de l'avortement, il meurt rapidement. On peut observer un écoulement vaginal purulent chez la mère avant l'expulsion du fœtus. La fécondation reste ultérieurement possible et il est rare que les femelles avortent une seconde fois.

c- Listériose septicémique

Elle n'est pas courante chez les ruminants adultes, mais on la rencontre chez les monogastriques. Aucun symptôme n'indique que le système nerveux est atteint, le syndrome a plutôt l'allure d'une atteinte générale avec abattement, faiblesse, amaigrissement, pyrexie et diarrhée dans certaines cas, avec nécrose hépatique et gastroentérite à l'autopsie. (8,9)

2.1.6. Diagnostic

2.1.6.1. Diagnostic clinique

La méningo-encéphalite listérienne peut être confondue avec la forme nerveuse de la cétose des bovins. Dans ces affections, l'abattement, la recherche de la solitude, la cécité apparente et la marche en cercle sont également caractéristiques, mais il n'y a ni paralysie faciale ni endophtalmie. La cétose de la vache s'observe après le part. La marche en cercle dans ces maladies s'accompagne de secousses musculaires notamment de la face, de claquements des mâchoires, des clignements des paupières et ces signes ne sont qu'intermittents. Dès que l'épisode convulsif est passé, le sujet reprend une attitude normale et il peut également marcher en ligne droite. La toxémie de gestation peut être accompagnée d'une élévation de température corporelle si l'activité musculaire est intense. Ces 2 maladies métaboliques se traduisent par une cétonurie métabolique bien nette. L'abcès cérébral, quoique rare, ne peut être distingué cliniquement de la listériose. (site 3)

L'examen du liquide céphalo-rachidien et la numération leucocytaire sanguine peuvent n'apporter aucun moyen de diagnostic différentiel. La rage doit être éliminée également, mais il n'y a pas de signe de localisation comme dans la listériose. (8 ,9)

2.1.6.2. Diagnostic complémentaire

- L'identification au genre *Listeria* repose sur les caractères morphologiques, sur la recherche de la catalase, sur la mobilité à 25 °C, sur l'hydrolyse de l'esculine, sur l'acidification du D-glucose, sur une réponse positive aux tests RM et VP et sur l'absence de production d'H₂S. (8,9)
- Le diagnostic sérologique par agglutination, fixation du complément ou immuno-précipitation est peu sensible et peu spécifique. La sensibilité de ces tests est toutefois médiocre et n'est globalement que de 50 à 60 %. Selon l'IVS et l'AFSSA, la sérologie est soit trop peu sensible soit trop peu spécifique pour apporter à l'heure actuelle une aide au diagnostic.

2.1.7. Traitement

In vitro, *Listeria monocytogenes* et les autres *Listeria sp.* sont généralement sensibles à de nombreux antibiotiques : pénicilline G, ampicilline, amoxicilline, imipénème, gentamicine, kanamycine, streptomycine, érythromycine, clarithromycine, vancomycine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, rifampicine et tétracyclines. (8,9,23,35)

Une résistance naturelle est notée vis-à-vis des céphalosporines (notamment vis-à-vis des céphalosporines de 3^{ème} génération à large spectre comme la céfotaxime ou la céfépime), de l'aztréonam, de l'acide nalidixique, de l'ofloxacine (la D-ofloxacine est complètement inactive alors que le deuxième composant de l'ofloxacine, la lévofloxacine, est modérément active), des fluoroquinolones récentes et de la fosfomycine. (8,9,23,35)

La sensibilité est intermédiaire pour la céfalotine, la ciprofloxacine, le chloramphénicol et la clindamycine. Quelques rares souches sont capables d'acquérir une résistance à la streptomycine, à la kanamycine, à la gentamicine, au triméthoprime, aux tétracyclines ou à la rifampicine. La résistance à la tétracycline est la résistance acquise la plus fréquemment observée chez *Listeria monocytogenes* aussi bien chez des souches isolées de prélèvements cliniques que chez des souches isolées des aliments et de l'environnement. En revanche, aucune souche résistante aux pénicillines n'a été isolée. (8 ,23 , 36.)

Le traitement fait généralement appel à une association pénicilline G (ou ampicilline)-gentamicine. L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole constitue une bonne alternative. Habituellement dans une enzootie, le premier sujet atteint meurt, les cas subséquents sont alors dépistés assez tôt pour que le traitement empêche la mortalité. (8 ,23, 36)

2.1.8. Prophylaxie

La prophylaxie des infections à *Listeria* est avant tout une prophylaxie sanitaire qui est toutefois très délicate car les *Listeria sp.* sont des germes ubiquistes dont l'éradication est illusoire. Les ensilages doivent être correctement préparés et conservés. Un soin particulier doit être apporté au tassement et à l'absence de terre.

L'ensemencement des ensilages avec des souches de *Lactococcus lactis* ou de *Lactobacillus plantarum* permet d'inhiber la croissance des *Listeria sp.* et l'utilisation de ce procédé apparaît prometteuse.

L'hygiène des locaux et en particulier de la salle de traite est primordiale (réduction des contaminations fécales, propreté et désinfection du matériel du traite...). Les désinfectants classiques (détergent acide anionique, ammonium quaternaire, iode, hypochlorite...) sont actifs sur *Listeria monocytogenes*.

Tout doit être fait pour éviter la contamination des matières premières (hygiène de la traite, hygiène de l'abattage, surveillance des locaux et des conditions de stockage, hygiène corporelle et vestimentaire des manipulateurs, sélection rigoureuse de la matière première lorsqu'elle est destinée à l'élaboration d'un produit cru...). (8 ,23,36)

2.2. Botulisme

2.2.1. Définition

Le 01 janvier 1980, la dénomination de *Clostridium botulinum* a été incluse dans les Approved Lists of Bacterial Names, mais les quelques notions historiques laissent présager de la complexité taxonomique de cette espèce. En fait, cette complexité est liée à plusieurs facteurs :

- Les souches de *C. botulinum* sont phénotypiquement et génétiquement très hétérogènes.
- Les souches de *C. botulinum* sont aptes à produire 7 toxines antigéniquement différentes et neutralisées uniquement par des sérums homologues. Il convient de noter que certaines souches de *C. botulinum* peuvent produire 2 toxines différentes et que d'autres souches ne produisent aucune toxine.
- Le botulisme est une affection nerveuse, apyrétique, due aux neurotoxines, de répartition mondiale et décrite aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Chez toutes les espèces, on observe des paralysies flasques sans trouble de la conscience et sans signe sensitif. (1 ,site3)

2.2.2. Agent pathogène

C'est la toxine botulique synthétisée par le *Clostridium botulinum*, c'est un germe à gram positif anaérobie stricte, sporulé, tellurique, mésophile, gazogène sauf le E. Le germe n'a pas de pouvoir pathogène intrinsèque, mais ce pouvoir est lié à la production de toxine, c'est la toxine la plus dangereuse du monde bactérien. La spore du *Clostridium* est l'une des plus résistante, elle résiste 5 à 6 heures à température de 100 C° et résiste même à la stérilisation industrielles 120°pendant 10mn. Ces spores résistent au froid et aux additifs chimiques. Il faut des concentrations de plus de 15 % pour inhiber le phénomène de la sporulation et la production de la toxine, car elle n'est pas pathogène par elle-même, mais elle est d'une extra ordinaire ubiquité et constitue l'agent pathogène proprement dit, elle est produite à une température optimale de la multiplication du germe. Elle est abondamment produite à pH acide. Cette toxine résiste à tous les agents physiques sauf à la lumière et à une oxydation importante ou à l'air. Par contre elle est thermolabile et détruite haute température. (site 3)

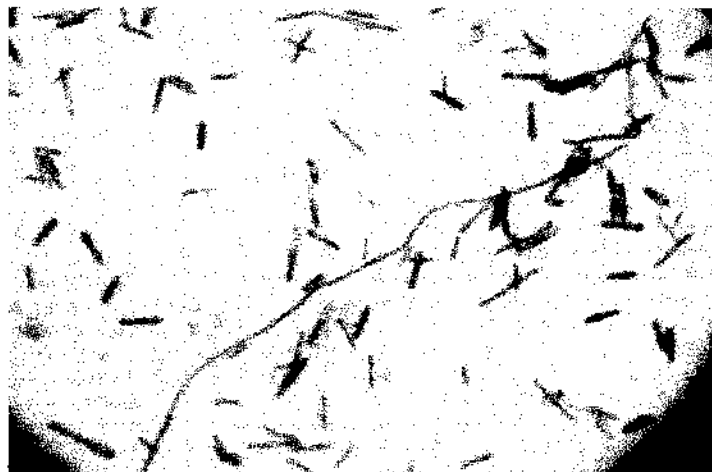


Figure N° 08 : *Clostridium botulinum* au microscope optique

2.2.3. Pathogénie

Si parfois le botulisme apparaît comme une maladie toxi-infectieuse, le plus souvent c'est une véritable intoxication. La toxine ingérée ou sécrétée joue un rôle important dans la pathogénie. C'est une toxine neurotrope qui va agir principalement sur le système nerveux périphérique cholinergique, sur la plaque motrice mais aussi sur le système nerveux sécrétoire. Après pénétration du germe dans l'organisme sous forme de spores et sécrétion de toxine par la forme végétative ou absorption directement de toxine brute, celle-ci se transforme en toxine active sous l'action d'enzymes digestives ou de protéases bactériennes. (8,9)

Dans les conditions physiologiques normales, l'influx nerveux qui arrive à la terminaison nerveuse, dissocie le complexe protéine-acétylcholine. L'acétylcholine libérée passe dans l'espace synaptique et provoque la dépolarisation de la membrane musculaire.

Le cholinestérase sanguin détruit rapidement l'acétylcholine libre, ce qui évite au muscle de rester dans un état de contraction permanente.

Les toxines de *Clostridium botulinum* sont des neurotoxines qui provoquent des paralysies fonctionnelles sans développement de lésions histologiques, lorsque la toxine est injectée par voie parentérale, c'est avec de plus petites doses que l'on provoque la mort, que lorsque la toxine est ingérée. Ce fait est du probablement à une digestion de la toxine par les enzymes protéolytiques de l'appareil digestif. L'endroit précis où se produit la coupure de la transmission neuromusculaire se situe vraisemblablement aux synapses du parasymphatique efférent et à celles des nerfs moteurs par interférence avec la sécrétion d'acétylcholine, le médiateur chimique de l'influx nerveux. Une véritable paralysie flasque apparaît qui entraîne la mort par paralysie respiratoire.

Le mode d'action nécessite 4 étapes : liaison à un récepteur à l'extrémité démyélinisée des neurones, endocytose, translocation de la chaîne légère dans le cytoplasme et modification enzymatique de la cible intracellulaire. (8,9)

a- Liaison au récepteur

Après diffusion par l'intermédiaire du sang ou de la lymphe, les neurotoxines se fixent sur les terminaisons nerveuses des motoneurones au niveau de gangliosides (liaisons de faible affinité) puis elles s'attachent spécifiquement sur des récepteurs glycoprotéiques. Pour les toxines A, B et E ces récepteurs semblent être des isoformes de la synaptotagmine. Le domaine COOH terminal de la chaîne lourde comprend en fait deux sous-domaines dont l'un bien conservé serait responsable de la liaison au ganglioside alors que l'autre serait responsable de la fixation sur les glycoprotéines.

b- Endocytose

L'ensemble récepteur toxine subit une endocytose et la toxine devient inaccessible aux anticorps neutralisants. Contrairement aux vésicules contenant la neurotoxine tétanique qui cheminent par voie rétrograde le long des axones, les vésicules contenant les toxines botuliques restent à l'extrémité présynaptique des motoneurones.

c- Translocation de la chaîne légère

L'acidification de la vésicule d'endocytose est une étape essentielle pour le passage de la chaîne légère dans le cytosol. À pH acide, la chaîne légère passe d'une forme hydrophile à une forme dont les segments hydrophobes sont exposés en surface ce qui permet son insertion dans la bicouche lipidique. La baisse du pH permet également aux chaînes lourdes de former un tétramère qui s'insèrent dans la membrane de la vésicule pour former des pores. Le mécanisme exact de la translocation de la chaîne légère est encore inconnu mais, parmi les mécanismes évoqués, le plus simple prévoit un passage de la chaîne légère au travers de ces pores.

d- Modifications enzymatiques

Dans le cytosol, la chaîne légère inhibe la libération de l'acétylcholine qui est le neuromédiateur des motoneurones. La chaîne légère est en fait une endopeptidase caractéristique de ces enzymes.

Dans les terminaisons nerveuses des motoneurones, l'acétylcholine s'accumule dans les vésicules synaptiques qui sont mobilisées vers la membrane présynaptique. Au niveau de cette membrane la synaptobrevine forme le complexe SNARE avec SNAP25 et la syntaxine. Cet arrimage des vésicules à la membrane présynaptique s'effectue à proximité des canaux calciques. Un potentiel d'action se traduit par une entrée de Ca^{++} au travers des canaux calciques ce qui déclenche la fusion membranaire entre vésicules synaptiques et membrane présynaptique et donc la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique. Lorsque la synaptobrevine, SNAP25 ou la syntaxine sont clivées par les toxines botuliques elles forment des complexes SNAREs non fonctionnels. La fusion des vésicules avec la membrane présynaptique n'a plus lieu et l'acétylcholine n'est plus libérée. (9)

Même lorsque la protéine cible est la même, les effets des toxines botuliques peuvent être différents. Ainsi, les toxines A et E clivent toutes deux la protéine SNAP25 mais la toxine A induit une paralysie de longue durée (plusieurs mois) alors que la toxine E provoque une paralysie qui n'excède pas quelques semaines. Cette différence est liée à la rapidité de remplacement de la protéine SNAP25 modifiée par ces toxines. La toxine A altère peu la structure de la SNAP25 si bien que cette altération, suffisante pour inhiber la fonction de cette protéine, n'est reconnue que tardivement par les systèmes de réparation. Inversement, la toxine E provoque une protéolyse plus importante ce qui induit une néosynthèse plus rapide. (8)

La synaptobrevine, SNAP25 et la syntaxine se dissocient un court instant du complexe SNARE lors de l'arrimage des vésicules sur la membrane présynaptique et ce n'est qu'au cours de cette phase qu'elles sont clivées par les toxines botuliques. Comme ces protéines sont normalement recyclées, les neurotoxines clivent progressivement la totalité du substrat ce qui explique qu'un faible nombre de molécules toxiques soit apte à bloquer totalement, en 2 à 3 heures, la libération des neurotransmetteurs. De plus, il convient de noter qu'une inhibition de la libération d'acétylcholine de 20 p. cent au niveau de la jonction neuromusculaire est suffisante pour bloquer la contraction musculaire et qu'il suffit que 10 à 15 % des fibres musculaires diaphragmatiques soient paralysées pour provoquer une asphyxie. (8)

Il est intéressant de remarquer que la toxine botulique B clive la synaptobrévine d'une manière analogue à la tétanospasmine : ces deux neurotoxines ont le même substrat qu'elles coupent au même site. Toutefois, les signes cliniques induits par ces deux toxines sont totalement différents car le site de l'intoxication est différent (neurones moteurs pour la toxine botulique et neurones inhibiteurs pour la toxine tétanique). (8)

2.2.4. Transmission

La bactérie en cause est un hôte habituel de l'appareil digestif des herbivores et c'est par ces animaux qu'elle est disséminée. On la retrouve couramment dans les sols des zones contaminées, la contamination des sols et des eaux s'opère par les excréments et les cadavres. Les sources d'infection pour les animaux sont presque toujours constituées par les charognes d'animaux domestiques. Les bovins sont soumis à une carence phosphorée et qu'ils manifestent de l'ostéopathie en ingérant des cadavres, la maladie se produit volontiers sous la forme d'enzooties. Parfois la maladie fait suite à l'absorption d'eau souillée par des cadavres. Les cadavres de rongeurs dans les meules de foin ou les fosses à ensilages peuvent constituer une source de toxine. Le fumier de poules a également provoqué du botulisme lorsque le germe était présent dans le tube digestif des oiseaux. (8,9)

La prolifération du germe du botulisme ne se produit pas que dans les cadavres en décomposition, elle peut également survenir dans les végétaux qui sont entrain de pourrir. L'herbe qui pourrit à la base des touffes et dans les chaumes foulés aux pieds et aussi un lieu de prédilection pour la multiplication de *C. botulinum*. L'ensilage et le foin peuvent se détériorer à un point qu'ils deviennent capables de favoriser la multiplication du germe. La toxine a été découverte dans l'avoine en grains qui amenait des intoxications chez les bovins qui en étaient nourris. (8,9)

La contagion est le plus souvent indirecte et exceptionnellement directe. La contagion indirecte est la conséquence de l'ingestion de substances imprégnées de toxine. Il s'agit d'une intoxication liée à l'absorption de substances comme l'eau de boisson, les aliments d'origine animale ou végétale, le fourrage ou les grains contaminés ou souillés par des cadavres des petits animaux. La maladie peut aussi être

Dans les terminaisons nerveuses des motoneurones, l'acétylcholine s'accumule dans les vésicules synaptiques qui sont mobilisées vers la membrane présynaptique. Au niveau de cette membrane la synaptobrevine forme le complexe SNARE avec SNAP25 et la syntaxine. Cet arrimage des vésicules à la membrane présynaptique s'effectue à proximité des canaux calciques. Un potentiel d'action se traduit par une entrée de Ca^{++} au travers des canaux calciques ce qui déclenche la fusion membranaire entre vésicules synaptiques et membrane présynaptique et donc la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique. Lorsque la synaptobrevine, SNAP25 ou la syntaxine sont clivées par les toxines botuliques elles forment des complexes SNAREs non fonctionnels. La fusion des vésicules avec la membrane présynaptique n'a plus lieu et l'acétylcholine n'est plus libérée. (9)

Même lorsque la protéine cible est la même, les effets des toxines botuliques peuvent être différents. Ainsi, les toxines A et E clivent toutes deux la protéine SNAP25 mais la toxine A induit une paralysie de longue durée (plusieurs mois) alors que la toxine E provoque une paralysie qui n'excède pas quelques semaines. Cette différence est liée à la rapidité de remplacement de la protéine SNAP25 modifiée par ces toxines. La toxine A altère peu la structure de la SNAP25 si bien que cette altération, suffisante pour inhiber la fonction de cette protéine, n'est reconnue que tardivement par les systèmes de réparation. Inversement, la toxine E provoque une protéolyse plus importante ce qui induit une néosynthèse plus rapide. (8)

La synaptobrevine, SNAP25 et la syntaxine se dissocient un court instant du complexe SNARE lors de l'arrimage des vésicules sur la membrane présynaptique et ce n'est qu'au cours de cette phase qu'elles sont clivées par les toxines botuliques. Comme ces protéines sont normalement recyclées, les neurotoxines clivent progressivement la totalité du substrat ce qui explique qu'un faible nombre de molécules toxiques soit apte à bloquer totalement, en 2 à 3 heures, la libération des neurotransmetteurs. De plus, il convient de noter qu'une inhibition de la libération d'acétylcholine de 20 p. cent au niveau de la jonction neuromusculaire est suffisante pour bloquer la contraction musculaire et qu'il suffit que 10 à 15 % des fibres musculaires diaphragmatiques soient paralysées pour provoquer une asphyxie. (8)

Il est intéressant de remarquer que la toxine botulique B clive la synaptobrévine d'une manière analogue à la tétanospasmine : ces deux neurotoxines ont le même substrat qu'elles coupent au même site. Toutefois, les signes cliniques induits par ces deux toxines sont totalement différents car le site de l'intoxication est différent (neurones moteurs pour la toxine botulique et neurones inhibiteurs pour la toxine tétanique). (8)

2.2.4. Transmission

La bactérie en cause est un hôte habituel de l'appareil digestif des herbivores et c'est par ces animaux qu'elle est disséminée. On la retrouve couramment dans les sols des zones contaminées, la contamination des sols et des eaux s'opère par les excréments et les cadavres. Les sources d'infection pour les animaux sont presque toujours constituées par les charognes d'animaux domestiques. Les bovins sont soumis à une carence phosphorée et qu'ils manifestent de l'ostéopathie en ingérant des cadavres, la maladie se produit volontiers sous la forme d'enzooties. Parfois la maladie fait suite à l'absorption d'eau souillée par des cadavres. Les cadavres de rongeurs dans les meules de foin ou les fosses à ensilages peuvent constituer une source de toxine. Le fumier de poules a également provoqué du botulisme lorsque le germe était présent dans le tube digestif des oiseaux. (8,9)

La prolifération du germe du botulisme ne se produit pas que dans les cadavres en décomposition, elle peut également survenir dans les végétaux qui sont entrain de pourrir. L'herbe qui pourrit à la base des touffes et dans les chaumes foulés aux pieds et aussi un lieu de prédilection pour la multiplication de *C. botulinum*. L'ensilage et le foin peuvent se détériorer à un point qu'ils deviennent capables de favoriser la multiplication du germe. La toxine a été découverte dans l'avoine en grains qui amenait des intoxications chez les bovins qui en étaient nourris. (8 ,9)

La contagion est le plus souvent indirecte et exceptionnellement directe. La contagion indirecte est la conséquence de l'ingestion de substances imprégnées de toxine. Il s'agit d'une intoxication liée à l'absorption de substances comme l'eau de boisson, les aliments d'origine animale ou végétale, le fourrage ou les grains contaminés ou souillés par des cadavres des petits animaux. La maladie peut aussi être

contractée lors de blessures, il s'agit alors d'une toxi-infection après souillure d'une plaie externe ou encore souillure d'une blessure interne (muqueuse digestive), une fois dans l'organisme, le germe se multiplie et sécrète la toxine. La contagion directe est rare, voire accidentelle et serait due à l'administration parentérale de la toxine à l'occasion de l'utilisation de sérums ou de vaccins mal conservés. (8,9)

2.2.5. Clinique

Chez les bovins, les symptômes apparaissent généralement 3 à 7 jours après que les animaux ont eu accès à la denrée toxique, la période d'incubation étant plus courte si la quantité de toxine est plus grande. Les animaux présentant des formes suraigües sont trouvés morts sans signe précurseurs, bien que certains toutefois aient refusé de manger et de boire quelques jours auparavant. La maladie n'entraîne pas la fièvre, le tableau clinique est celui d'une paralysie musculaire progressive touchant spécialement les membres postérieurs et le muscle des mâchoires et de la gorge. La faiblesse et la paralysie musculaire commencent dans le train postérieur et progressent vers les membres antérieurs, le cou et la tête. Dans la plupart des cas, la maladie est subaigüe : l'agitation, l'incoordination, les faux pas, la chute sur les genoux et l'ataxie sont bientôt suivis d'une incapacité à tenir la tête levée. (8 ,9)

Les sensations cutanées ne sont pas abolies. Le sujet atteint se tient en décubitus sternal. La tête sur le sol ou sur tournée vers le flanc, à peu près comme la vache qui à la fièvre vitulaire. La langue est paralysée, elle pend hors de la bouche, l'animal ne peut déglutir, il laisse s'écouler sa salive. La défécation est la miction ne sont pas perturbées en général, mais les bovins peuvent être constipés. La paralysie des muscles de la respiration donne à la fin une respiration de type abdominal. Les sensations et la conscience persistent jusqu'au bout, la mort se produit en pleine tranquillité, l'animal étant en décubitus latéral, 1 à 4 jours après le début de la maladie. Dans certains cas naturels, les bovins peuvent ne présenter que des signes atténués et guérir après 3 à 4 semaines de la maladie.

Les survivants peuvent arriver à manger les concentrés et l'ensilage, tout en ayant des difficultés avec le foin, cette anomalie peut persister jusqu'à 3 semaines.
(8,9)



Figure N° 09 : Paralyse du train postérieur chez un veau atteint du botulisme (19)

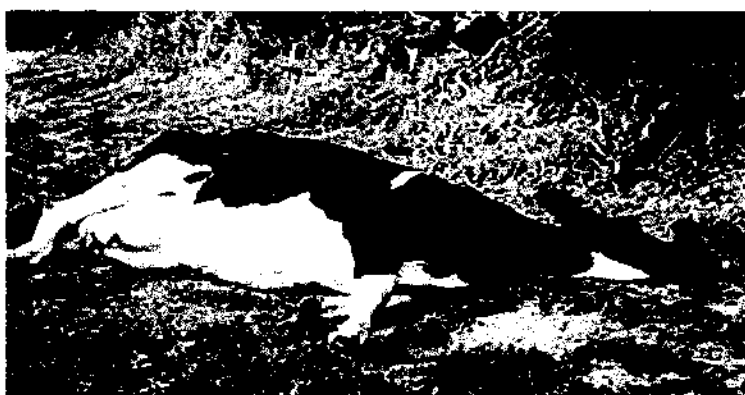


Figure N° 10 : Mouvement de pédalage des membres antérieurs chez une vache atteinte du botulisme (19)

2.2.6. Diagnostic

3 types de technique peuvent être utilisés pour effectuer un diagnostic expérimental : la mise en évidence de la toxine, l'isolement et l'identification du germe, le recours à la PCR.

- La toxine botulique peut être recherchée dans un aliment, un produit biologique (sérum, vomissement, selles, contenu gastrique, organe prélevé post-mortem) ou un échantillon de sol ou de fourrage. (8,9)

- La mise en évidence des espèces productrices de toxines botuliques dans les fèces, le contenu gastrique ou des aliments est une technique difficile à mettre en œuvre en routine en dépit de l'existence d'un milieu sélectif. L'isolement présente cependant un intérêt certain car il permet une étude précise des souches et la constitution d'une collection de souches. (8,9)

- Les techniques de PCR s'efforcent de pallier les inconvénients des autres techniques de diagnostic : utilisation d'animaux de laboratoire et manque de sensibilité du diagnostic direct ou des techniques de détection rapide des toxines. Cette technique s'est révélée plus sensible que la technique de séro-neutralisation sur souris. (8,9)

2.2.7. Traitement (23,35,36)

Le traitement du botulisme est une urgence, il doit être institué avant la fixation de la toxine au niveau de la plaque motrice car il n'existe pas de traitement spécifique une fois la maladie déclarée.

Le traitement est souvent symptomatique : assistance respiratoire, rééquilibration hydroélectrique, alimentation parentérale, aspiration pharyngée, sondages urinaires, lavements, et même de saignée dans le but de d'éliminer la toxine.

D'autres auteurs préconisent l'utilisation de la strychnine, qui est un convulsivant pour lutter contre la paralysie flasque en instituant une paralysie contracturant.

À l'exception de l'utilisation d'antibiotiques pour traiter des infections secondaires acquises au cours d'un botulisme, l'antibiothérapie est controversée. Les antibiotiques n'ont aucun effet sur les toxines et, lors de toxi-infections, leur utilisation peut conduire à une lyse bactérienne et augmenter la quantité de toxines libérées.

Les médicaments capables de stimuler la libération d'acétylcholine aux jonctions neuromusculaires, tels que la guanidine et les aminopyridines, ont fait l'objet de plusieurs études. Toutefois, leur utilisation semble décevante et, pour des raisons inexplicables, les aminopyridines sont principalement actives lors d'intoxication par la toxine A.

Le seul traitement spécifique repose sur la sérothérapie. L'administration d'anticorps antitoxines botuliques neutralise la toxine circulante, mais elle est sans effet sur la toxine liée aux tissus nerveux ou sur la toxine présente dans les neurones. De ce fait, la sérothérapie n'est efficace qu'à la condition d'être instaurée de manière très précoce. Dans un premier temps, le sérum bivalent anti C et D peut être administré en attendant les résultats du laboratoire et de la toxinotypie. Ces résultats permettent d'ajuster la spécificité du traitement. Les antisérums du commerce titrent au minimum 1000 UI/ml et sont obtenus par hyper-immunisation d'équidés.

La posologie du sérum anti C et D est de 1 à 2 ml pour les bovins, ce traitement doit être renouvelé toute les 24 heures pendant 5 jours. L'inoculation du sérum se fait par voie IV ou par voie IM, s'il s'agit d'un sérum homologue et par voie sous cutanée s'il s'agit d'un sérum hétérologue. Certains animaux guérissent rapidement, tandis que d'autres doivent recevoir jusqu'à 5 doses supplémentaires. Comme le diagnostic est souvent tardif chez les animaux, la sérothérapie est en général inefficace et la prévention reste indispensable.

2.2.8. Prophylaxie

La prophylaxie repose sur l'immunisation passive et active (site3, 8,23) :

- **Immunsation passive** : il s'agit d'une séro-prévention antitoxique adaptée au type de botulisme sévissant dans la région. Il est recommandé d'administrer au animaux 20 à 30ml de sérum antitoxique spécifique par voie SC. L'immunité est d'apparition rapide mais fugace. Cette séro-prévention, du fait de son cout élevé, n'est indiquée que sur des animaux de grandes valeurs menacées dans un effectif ou quelques cas sont déjà apparus.

○ **Immunsation active** : elle repose sur l'utilisation d'anatoxine botulinique spécifique, anatoxine anti Cou anti D, utilisée dans les zones d'enzootie.

La vaccination des animaux grâce à des anatoxines est utilisée dans les élevages exposés, on peut utiliser une anatoxine simple, en 3 injections à intervalle de 3 jours par voie SC, soit une anatoxine additionnée d'alun de potassium, qui ne présente qu'une seule injection. En zone d'enzootie, il est préférable de pratiquer soit 2 injections à 1 mois d'intervalle (5ml chez les bovins par voie SC) soit une seule injection de 10 ml chez les bovins, il est possible de vacciner les femelles gestantes dans le dernier tiers de la gestation afin de protéger le nouveau né à la naissance. La vaccination n'entraîne aucun effet secondaire, l'immunité apparaît quelques jours après l'administration du vaccin et dure 1 année. En zone d'enzootie, un rappel annuel est de rigueur.

La prophylaxie la plus importante consiste en des mesures d'hygiène alimentaire.

2.3. Tétanos

2.3.1. Définition

Le Clostridium est une maladie causée par *Clostridium tetani*, il appartient aux bactéries anaérobies strictes. Ce sont des germes qui ne peuvent ni utiliser l'oxygène ni se développer en présence d'oxygène. Ils sont très répandues dans le sol (telluriques) où ils jouent un rôle important dans la dégradation des matières organiques animales et végétales (cellulolyse, protéolyse, glycolyse et lipolyse).elles peuvent aussi être des commensaux surtout dans les intestins des herbivores. Certaines souches interviennent dans le processus digestif et peuvent synthétiser certaines substances vitaminiques : le *C. tétanomorphum* élabore de la vit12. (1)

2.3.2. Agent pathogène

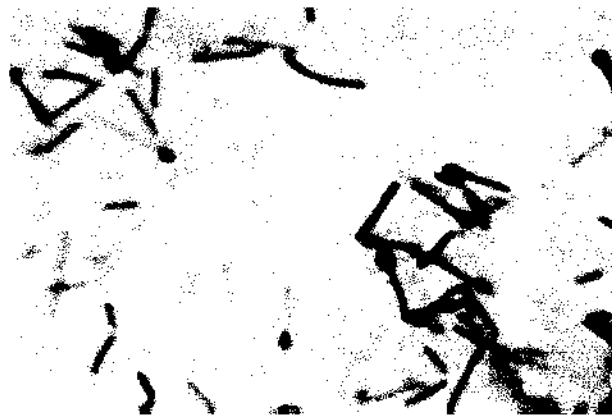


Figure N° 11 : Spore de *Clostridium tetani* dans une plaie

Le *Clostridium tetani* est l'agent du tétanos. Il s'agit d'une maladie toxi-infection et atteint les mammifères domestiques, sa virulence varie d'une espèce animale à une autre.

Les souches de *Clostridium tetani* sont constituées de bacilles à Gram positif (au moins dans les jeunes cultures car après 24 heures de croissance les cellules ont tendance à perdre la coloration de Gram), de 0,3 à 0,6 μm de longueur sur 3 à 12 μm de longueur, généralement très mobiles grâce à une ciliature pérित्रiche (mais certaines

souches sont dépourvues de flagelles et sont immobiles), sporulés, anaérobies stricts, ne réduisant pas les nitrates, produisant une DNase, liquéfiant la gélatine en 2 à 7 jours, produisant le plus souvent de l'hydrogène sulfuré et de l'indole, donnant une réponse négative pour la synthèse d'une lécithinase et d'une lipase, n'hydrolysant pas l'esculine et n'acidifiant pas les sucres. (1, 24)

La spore est déformante et terminale ce qui donne à la bactérie un aspect en épingle. Cependant, certaines souches produisent des spores subterminales et/ou ovales. Dans les cultures effectuées à 37 °C, la sporulation commence vers la trentième heure et vers le dixième jour pratiquement tous les bacilles sont sous forme sporulée. La sporulation est influencée par de nombreux facteurs, elle est faible ou nulle pour une température de 41 °C ou pour un pH inférieur à 6 et elle est retardée à une température de 20 ou 25 °C. Les spores résistent généralement 10 minutes à 75-80 °C mais elles sont détruites par un chauffage d'une heure à 100 °C. La survie des spores dans le milieu extérieur dépend des conditions physico-chimiques et l'action conjointe de l'air et de la lumière est considérée comme particulièrement néfaste. Selon Prévot, les spores conservent leur vitalité pendant plusieurs années lorsqu'elles sont présentes sur un corps poreux ou sur des échardes et pendant de nombreuses années (au moins 18 ans) dans le sol à l'abri de la lumière. (1, 23)

Typiquement, les souches de *Clostridium tetani* produisent deux toxines protéiques mais il existe des variants non toxigènes qui sont non distinguables des souches toxigènes d'après leurs caractères bactériologiques et les homologues ADN-ADN. (1, 24)

2.3.3. Pathogénie

Les spores ou les formes végétatives introduites dans l'intestin sont inoffensives et, expérimentalement, on a pu montrer que les spores restent viables, mais incapables de germer dans le tube digestif et que la toxine administrée par voie orale ou rectale est inoffensive. Ces faits expliquent que le tétanos ne peut être contracté par voie orale tant que le tube digestif est intact. La maladie survient lorsqu'une plaie est contaminée par des spores de *Clostridium tetani*.

Le tétanos est ainsi observé après piqûre ou blessure même minime, après une intervention chirurgicale, après un avortement ou, après utilisation de matériel d'injection souillé, après l'injection d'une substance ischémiant...

Les plaies renfermant des tissus déchirés, déchiquetés, nécrosés, des caillots, de la terre ou des corps étrangers sont particulièrement favorables à la survenue du tétanos (la présence de lésions tissulaires stimule la croissance de *Clostridium tetani* en apportant les nutriments nécessaires et la présence de corps étrangers aurait un effet défavorable sur la phagocytose des spores). De même, les plaies anfractueuses, profondes et avec une faible ouverture sur l'extérieur sont favorables au développement de *Clostridium tetani*. Chez les ruminants, les plaies des extrémités, les fractures ouvertes, la plaie ombilicale, les blessures obstétricales, les non-délivrances, les plaies de castration ou, d'une manière générale, les plaies chirurgicales souillées sont souvent à l'origine du tétanos.

Après germination des spores, le bacille se multiplie et synthétise une neurotoxine très puissante qui inhibe la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique et donc la libération des neuromédiateurs dans l'espace inter-synaptique. Les cibles de la neurotoxine tétanique sont les inter-neurones régulateurs situés dans la moelle épinière ou le cerveau et dont les neuromédiateurs sont la glycine et l'acide gamma-amino-butyrique. Il en résulte une hyperexcitabilité des neurones moteurs et des contractures localisées puis généralisées, permanentes, douloureuses et paroxystiques des muscles squelettiques. (8,9)

Expérimentalement, selon la voie d'inoculation de la toxine, il est classique de décrire deux types d'évolution. L'injection intraveineuse conduit à un tétanos généralisé ou descendant avec contracture des muscles de la tête, du cou, du dos et des membres suivie d'une contracture généralisée. L'injection intramusculaire dans le membre pelvien permet d'observer un tétanos ascendant débutant par une contracture tonique des muscles du membre injecté puis atteinte du membre opposé, du tronc et des membres thoraciques. Toutefois, l'injection d'une dose importante de neurotoxine par voie intramusculaire donne également lieu à un tétanos généralisé. Classiquement, le tétanos apparaît 5 à 10 jours (extrêmes 1 à 50 jours) après la contamination et il est

d'autant plus grave que sa durée d'incubation est courte et que la porte d'entrée est localisée près de la tête. (8,9)

- Facteurs de pathogénicité :

Clostridium tetani produit deux exoprotéines, une hémolysine ou tétanolysine et une neurotoxine ou tétanospasmine (site 3) :

○ **La tétranolysine** : c'est une hémolysine d'environ 48 kDa, thiol-dépendante et active sur les membranes contenant du cholestérol. Son administration par voie intraveineuse à la souris conduit à un œdème pulmonaire, elle provoque une hémolyse intravasculaire. Il semble toutefois que cette toxine ne participe en rien au pouvoir pathogène de *C. tetani*.

○ **La tétanospasmine** : ou neurotoxine tétanique est codée par un plasmide. Elle est responsable des symptômes caractéristiques du tétanos et elle présente de nombreuses analogies structurales et même fonctionnelles avec les toxines botuliques.

La tétanospasmine est synthétisée sous la forme d'un précurseur inactif ou très faiblement actif constitué d'une unique chaîne polypeptidique de 150 kDa. Cette chaîne est dépourvue de séquence signal et sa libération nécessite une lyse des bactéries ou pourrait faire appel à un mécanisme encore mal défini qui impliquerait une exfoliation de la paroi bactérienne. Après libération, ce précurseur est clivé par des protéases bactériennes en une chaîne lourde de 100 kDa unie par un pont disulfure à une chaîne légère de 50 kDa. Sur le plan fonctionnel, la neurotoxine comprend trois régions : l'extrémité COOH terminale de la chaîne lourde est responsable de l'attachement à un récepteur de la membrane des neurones, une région NH₂ terminale de la chaîne lourde gouverne la pénétration et la chaîne légère est responsable du blocage de la libération des neurotransmetteurs.

Contrairement aux neurotoxines botuliques, la tétanospasmine ne s'associe pas à des protéines non toxiques pour former des complexes de grande taille. Les protéines non toxiques ont un rôle de protection vis-à-vis de l'acidité gastrique et des protéases intestinales et l'absence d'association tétanospasmine-protéines non toxiques explique que la toxine tétanique ne soit pas stable dans le tractus intestinal.

La toxine se fixe sur les terminaisons nerveuses au niveau de ganglioside négativement chargés puis elle s'attache spécifiquement sur un récepteur protéique d'environ 15 kDa. L'ensemble récepteur toxine subit une endocytose et la toxine devient inaccessible aux anticorps neutralisants. Contrairement aux toxines botuliques qui restent localisées aux jonctions neuromusculaires, les vésicules contenant la toxine tétanique cheminent par voie rétrograde le long des motoneurones jusqu'à la moelle épinière ou le cerveau. Les mécanismes responsables de ce cheminement rétrograde sont encore inconnus. La toxine est ensuite relarguée dans l'espace inter synaptique entre les motoneurones et les neurones inhibiteurs puis endocytée par les neurones inhibiteurs. Dans ces derniers, l'acidification de la vésicule d'endocytose entraîne un changement de conformation de la toxine et la chaîne légère passe dans le cytosol. Le mécanisme de ce passage est lui aussi inconnu mais il semble que les chaînes lourdes forment un tétramère qui s'insère dans la membrane de la vésicule pour former des pores permettant le passage des chaînes légères dans le cytosol.

Dans le cytosol, la chaîne légère inhibe la libération de glycine et d'acide gamma-aminobutyrique en clivant une protéine impliquée dans l'exocytose de ces neuromédiateurs. La chaîne légère est en fait une endopeptidase à zinc et elle possède le motif HExxH (H pour histidine, E pour acide glutamique, x pour un acide aminé quelconque) caractéristique de ces enzymes. L'absence de libération des neuromédiateurs a pour conséquence l'absence de contrôle inhibiteur des motoneurones et donc une augmentation excessive de leur activité. L'hyperactivité des motoneurones met en jeu des couples de muscles antagonistes et conduit aux spasmes musculaires.

La production de tétanospasmine ne semble conférer aucun avantage particulier aux souches de *Clostridium tetani* et les souches non toxigènes cultivent et survivent dans l'environnement aussi bien que les souches toxigènes. Les raisons pour lesquelles une bactérie de l'environnement synthétise une molécule ayant un puissant effet spécialisé sur les neurones sont totalement inconnues.

2.3.4. Transmission

La source d'infection est souvent le sol et les pâturages contaminés par les spores de *C. tetani* qui peuvent survivent pendant des années, particulièrement dans les terres riches en matières organiques. Le bacille tétanique est normalement présent dans les fèces des animaux, ainsi que dans les sols contaminés par les excréments. (8 ,9)

La pénétration de ces spores dans l'organisme se fait a l'occasion d'une blessure profondes quelques fois, la blessure s'étant entre temps guérie passe inaperçue. Les spores restent quiescentes pendant un temps et ne produisent la maladie que lorsque les conditions de d'environnement de la plaie sont favorables, c'est pour cette raison que la porte d'entrée est souvent difficile à trouver. Les bovins sont souvent contaminés à l'occasion de l'écornage ainsi qu'au moment de la parturition, l'introduction par les voies génitales est souvent incriminée .le tissu nécrosé au niveau des blessures traumatiques constitue une zone d'anaérobiose propice à la germination de la spore, à la multiplication et à la toxinogènes. Il a été suggéré que chez les bovins, le tétanos pourrait se développer suite a une multiplication massive de *C. tetani* accompagnée d'une production de la neurotoxine dans le rumen. (8.9)

2.3.5. Clinique

La période d'incubation varie d'un cas à un autre entre 1 et 3 semaines, parfois il se passe plusieurs mois avant que l'infection ne se produise. (9, 23)

Une augmentation générale de la raideur musculaire est tout d'abord notée, elle s'accompagne de trémulations musculaires. Il y a du trismus qui réduit les mouvements de la mâchoire, du prolapsus de la troisième paupière, de la raideur des membres postérieurs donnant une démarche incertaine.la queue est tenue haut levée, notamment pendant le reculer ou le demi-tour. Le prolapsus du corps clignotant est un des signes les plus précoces, il peut être augmenté par élévation brusque du mufle ou par une tape donnée sur la face.

Les symptômes accessoires consistent en une expression anxieuse et en alerte donnée par le port élevé des oreilles, la rétraction des paupières, la dilatation des narines et la réaction exagérée aux stimuli normaux. Le sujet peut continuer à manger et à boire au début, mais bientôt la mastication est entravée par la tétanie des masséters et la salive s'écoule de la bouche si le malade essaye de boire ou de manger, il ne peut déglutir et régurgite par les naseaux. la constipation est habituelle, la miction ne se produit pas, notamment à cause de l'impossibilité qu'à le sujet à prendre la position adéquate. La température et le pouls restent normaux au début, ensuite ils peuvent augmenter lorsque le tonus et l'activité musculaire sont exacerbés. Notamment les jeunes sujets, la météorisation est un signe précoce, elle est bénigne et s'accompagne de fréquentes et de puissantes contractions du rumen. (8, 9)

À mesure que la maladie progresse, la tétanie musculaire s'accroît et l'animal adopte la posture du : chevalet à scier. Les contractures musculaires peuvent entraîner une courbure de la colonne vertébrale et la queue d'un côté. La marche est très difficile, le sujet est enclin à tomber surtout si on l'effraye, la chute se produit alors que les membres sont tétanisés, le malade peut donc se blesser dans l'accident. Une fois qu'il est au sol, il est presque impossible de faire relever un grand animal. Les convulsions tétaniques commencent au cours desquelles la contracture est encore plus marquée.

L'opistotonos est net, les membres postérieurs sont tendus vers l'arrière, tandis que les antérieurs le sont vers l'avant. la sudation peut être profuse, la température monte à 42°C. D'abord les crises de contractures sont déclenchées par les sons ou les contacts, puis elles apparaissent spontanément. Le cours de la maladie selon les sujets, parfois dans une même espèce. la durée du tétanos mortel chez le bœuf est de 5 à 10 jours, bien que le tétanos soit presque à coup sur suivi de la mort, on remarque qu'avec une longue période d'incubation, le tableau clinique est plus bénin et le pronostic plus favorable.

Dans les cas mortels, il y a souvent une période passagère d'amélioration qui peut durer plusieurs heures avant que ne se produise une crise intense au cours de laquelle la respiration s'arrête. Les cas qui guérissent, s'améliorent lentement, la raideur ne disparaissant que graduellement sur une période de plusieurs semaines ou plusieurs mois. (8,9)

2.3.6. Diagnostic

Le diagnostic du tétanos est le plus souvent clinique et les laboratoires de bactériologie sont rarement sollicités d'autant plus que la recherche de *Clostridium tetani* est négative dans environ 75 % des cas. Ce manque de sensibilité est principalement lié au fait que la demande d'examen est souvent tardive et que le prélèvement est effectué à un moment où *Clostridium tetani* est supplanté par d'autres bactéries. (8,9)

La mise en évidence de la toxine produite en culture fait appel à l'inoculation d'un filtrat de culture au cobaye ou à la souris en étudiant en parallèle l'action d'un filtrat neutralisé par de l'antitoxine. (8,9)

L'injection par voie intramusculaire du prélèvement dans le membre pelvien d'un cobaye peut conduire à une paralysie puis à une forme généralisée de tétanos. Cette technique s'avère parfois plus sensible que la culture.

Le diagnostic sérologique n'est pas réalisable car le tétanos ne provoque pas de réponse immunitaire. (8,9)

2.3.7. Traitement

D'une manière générale, les *Clostridium* sp. sont résistants à l'aztréonam, aux aminosides, au triméthoprime, aux sulfamides, aux quinolones, à la colistine et à la fosfomycine. En revanche, ils sont sensibles aux pénicillines (à l'exception de quelques souches productrices de bêta-lactamases mais non décrites pour *Clostridium tetani*), aux glycopeptides et au métronidazole. La sensibilité à la clindamycine et au chloramphénicol est variable selon les souches. En médecine vétérinaire, les tétracyclines sont parfois utilisées dans la prophylaxie ou le traitement du tétanos. (site3)

Les sérums antitétaniques peuvent être utilisés à titre prophylactique mais aussi thérapeutique. Pour limiter les réactions d'hypersensibilité, l'administration de sérums homologues est obligatoire lorsque de tels sérums sont commercialisés. (24)

En cas de tétanos déclaré les sérums antitétaniques sont couramment employés en médecine vétérinaire, Ces sérums sont administrés le plus tôt possible (la toxine fixée sur les terminaisons nerveuses est inaccessible aux anticorps), par voie intraveineuse, après avoir vérifié l'absence de sensibilisation du sujet (injection par voie intradermique de 0,1 ou 0,2 ml de sérum). En cas de sensibilisation, la sérothérapie est déconseillée ou doit se réaliser après un traitement antihistaminique. Dans tous les cas et à plus forte raison, si l'animal est sensibilisé, il convient de disposer d'antihistaminiques, de glucocorticoïdes et d'épinéphrine afin d'éviter un éventuel phénomène d'hypersensibilité de type I. (24)

Outre la sérothérapie par voie intraveineuse, le traitement fait appel aux antibiotiques administrés par voie générale et locale, à un parage chirurgical, à un traitement de la plaie par l'eau oxygénée et à une administration intramusculaire de sérum réalisée à proximité de la plaie. Le traitement est complété par l'administration de sédatifs et l'animal doit être placé dans un endroit calme et à l'obscurité. En cas de spasmes laryngés, une trachéotomie peut être effectuée et si l'animal est incapable de se nourrir il sera alimenté par l'intermédiaire d'une sonde. L'élimination du germe est tentée par l'administration parentérale de pénicilline à forte dose. Si le siège de l'infection est localisée, il peut être traité, mais de préférence après administration d'antitoxine, parce que le débridement, l'irrigation à l'eau oxygénée et l'application locale de pénicilline peuvent faciliter l'absorption de la toxine. (8, 9)

Le relâchement musculaire est habituellement de la tétanie peut être essayé par des médicaments variés. l'hydrate de chlorate et le sulfate de magnésium en injections ont été employés longtemps, mais ils ont l'inconvénient d'avoir une courte durée d'action et de déprimer par trop le centre respiratoire. (8,9)

Des myorelaxants tels que la tubocurarine et la succinyl-choline ont été utilisés en traitement des bovins en perfusion veineuse continue ou à intervalle fréquents. Les tranquillisants ont donné d'excellents résultats dans le tétanos bovin, la chlorpromazine a été la plus utilisée, des injections à intervalle de 8 à 12 heures sont faites jusqu'à ce que la tétanie disparaisse, ce qui demande 8 à 12 jours. Les doses journalières sont de l'ordre de 0,10 mg/kg de pv par voie intraveineuse ou de 2 mg/kg par voie intramusculaire. (8,9)

2.3.8. Prophylaxie

La prophylaxie sanitaire est difficile car il est impossible de détruire les spores présentes dans le milieu extérieur. Les opérations chirurgicales doivent s'effectuer avec du matériel stérile et dans des conditions maximales d'asepsie afin d'éviter une contamination par les spores. Les plaies accidentelles doivent être nettoyées et désinfectées et, le cas échéant, faire l'objet d'un parage chirurgical qui doit comporter l'élimination de tous les corps étrangers et de tous les tissus lésés. L'administration d'antibiotiques (pénicilline G ou métronidazole) peut également prévenir un risque de tétanos. (8,9)

L'essentiel de la prophylaxie du tétanos repose sur la prophylaxie médicale basée sur la vaccination et, dans une moindre mesure, sur les sérums antitétaniques. Dans les zones d'enzootie et surtout dans les élevages où se pratiquent des opérations traumatisantes la protection des animaux est assurée par la vaccination à l'aide de vaccins à germes inactivés par le formol (anatoxines). Les bovins peuvent être vaccinés avec des vaccins monovalents ou mieux les vaccins polyvalents combinant plusieurs clostridies par deux injections par voie sous-cutanée espacées de 6 à 8 semaines avec un rappel annuel 6 à 12 mois plus tard, suivi de rappel annuel. Bien que la valeur de l'immunité soit reconnue, les animaux vaccinés qui ont été exposés à la contamination (blessure traumatique profonde) devraient recevoir, pour plus de sécurité, une dose supplémentaire d'anatoxine. (23,35)

La neurotoxine tétanique, traitée durant un mois par le formol à une température de 38 °C, perd sa toxicité tout en conservant son immunogénicité et sa spécificité antigénique et elle devient une anatoxine. La protection conférée par l'anatoxine tétanique est solide et durable à condition de respecter le protocole de vaccination (le plus souvent il consiste en une primo -vaccination réalisée par deux injections, suivi d'un rappel un an plus tard puis tous les trois ans). Chez un animal correctement vacciné, une injection d'anatoxine réalisée à l'occasion de tout traumatisme suspect est généralement suffisante pour prévenir un tétanos. (23)

L'emploi de sérums antitétaniques dans la prophylaxie est variable selon l'état immunitaire du sujet. Chez un sujet correctement vacciné la séroprophylaxie semble non nécessaire (mais elle est parfois pratiquée au nom du principe de précaution) alors qu'elle est d'un usage courant chez les individus non ou mal vaccinés et présentant des plaies potentiellement dangereuses. (23,35)

2.4. Hémophilose

2.4.1. Définition

La bactérie a été découverte par Pfeiffer, lors de l'épidémie des années 1890, dans les crachats de grippés. Pfeiffer en fait à tort à l'époque l'agent de la grippe (influenza) et la nomme *Bacillus influenzae*.

H. influenzae est une espèce classée dans le genre *Haemophilus* au sein de la famille des *Pasteurellaceae*. Parmi ces espèces, *haemophilus somni* ou *H. agni* qui touche spécifiquement les ruminants.

Sur le plan de la nomenclature, Angen et al. n'ont pas souhaité proposer *Histophilus ovis* car la plupart des souches sont isolées des bovins.

Pour certains auteurs, les souches d'origine ovine et les souches d'origine bovine pourraient constituer deux sous-espèces différentes mais aucune proposition formelle n'a été formulée. (site5)

2.4.2. Agent pathogène

Haemophilus est l'agent responsable des atteintes méningo-encéphalitique chez les ruminants.

Ce genre rassemble des bacilles ou des coccobacilles à Gram négatif, immobiles, non sporulés, aéro-anaérobies, oxydase généralement positive (la réaction peut être faiblement positive), catalase négative (quelques rares souches seraient toutefois catalase positive), réduisant les nitrates, mésophiles, capnophiles, n'exigeant ni facteur X ni facteur V, fermentant le glucose sans production de gaz, produisant une phosphatase alcaline et donnant une réponse négative aux tests citrate de Simmons, uréase, VP, ADH, ODC, fermentation de l'adonitol.

Le germe est capable de survivre environ 70 jours dans du sang conservé à 37 et à 23,5 °C ou dans du mucus nasal conservé à 23,5 °C. La survie ne dépasse pas 5 jours dans du mucus vaginal conservé à 3 ou à 23,5 °C et elle est de moins de 2 heures dans de l'urine stockée à 20 ou 37 °C. (24)

2.4.3. Pathogénie

Il semble exister une différence dans le pouvoir pathogène des différentes souches et plusieurs mécanismes susceptibles d'expliquer la virulence ont été mis en évidence (8,9) :

- La résistance au pouvoir bactéricide du sérum est liée à une protéine de surface de 76 kDa ainsi qu'à la présence de récepteurs de hauts poids moléculaires pour le fragment Fc des immunoglobulines. Les récepteurs pour le fragment Fc sont constitués de récepteurs de surface et de récepteurs portés par des fibrilles.
- Le lipo-oligosaccharide est doué d'une activité endotoxinique.
- Des variations antigéniques du lipo-oligosaccharide constituent un mécanisme d'échappement à la réponse immunitaire. Ces variations structurales du lipo-oligosaccharide sont sous la dépendance de plusieurs gènes dont le gène lob-2A qui code pour une N-acétylglucosamine transférase impliquée dans la synthèse du lipo-oligosaccharide.
- *H. somni* est capable de se multiplier dans les phagocytes même lorsque le pouvoir bactéricide des cellules est stimulé par des cytokines tels que IFN-gamma, TNF-alpha et GM-CSF. Plusieurs mécanismes ont été évoqués : inhibition de la fusion entre les phagosomes et les lysosomes, diminution de la synthèse des dérivés oxygénés, induction d'une mort cellulaire par apoptose.

In vitro, *H. somni* adhère aux cellules endothéliales et la production de cytotoxines conduit à une activation des mécanismes de coagulation et à la formation de thrombus. *Sylte et al.* ont également montré que cette bactérie provoque une apoptose des cellules endothéliales (cultures primaires réalisées à partir d'artères pulmonaires). Le lipo-oligosaccharide mais aussi des facteurs thermosensibles non encore identifiés, seraient responsables de ce phénomène de mort cellulaire. Lors d'infections naturelles et expérimentales, des cellules apoptotiques sont également mises en évidence sur des coupes histologiques de lésions pulmonaires.

In vitro, les lésions des cellules endothéliales sont provoquées aussi bien par des souches pathogènes que par des souches isolées d'animaux sains et l'absence de pouvoir pathogène de certaines souches s'expliquerait par leur incapacité à diffuser dans l'organisme.

2.4.4. Transmission

La transmission peut se faire par voie sexuelle (monte naturelle, matériel d'insémination artificielle) mais l'élimination du germe dans le mucus nasal, les écoulements vulvaires et l'urine conduit à une contamination du milieu extérieur et à l'infection des animaux par voie respiratoire. Bien que la survie soit très courte dans l'urine, celle-ci pourrait constituer une source importante de contamination car les aérosols produits au cours de la miction peuvent infecter les animaux sains par voie respiratoire. (8,9)

Expérimentalement, l'injection par voie intraveineuse ou intrapéritonéale à des animaux de laboratoire (souris, rats, lapins, porcelets et poussins) ne reproduit pas l'infection et seuls les hamsters peuvent présenter une orchite ou une épididymite aiguë. En revanche, l'infection a été reproduite chez des veaux. (8,9)

2.4.5. Clinique

Le pouvoir pathogène naturel se manifeste de différentes manières (site3) :

- Infections des voies génitales de la femelle pouvant induire une vulvite, une vaginite, une cervicite, une métrite. Il peut en résulter une infertilité, une mort embryonnaire précoce et des avortements avec placentite et rétention du placenta. Une infection in utero du veau serait à l'origine du "syndrome du veau faible" (weak calf syndrome).
- Infections des voies génitales du mâle se manifestant par des orchites et des orchio-épididymites suppurées, d'évolution chronique. Ces infections sont rares chez les bovins mais plus fréquentes chez les ovins.
- Infections des voies respiratoires conduisant à des laryngites, à des trachéites, à des broncho-pneumonies suppurées et fibrineuses, à des pneumonies fibrineuses ou à des pleurésies fibrineuses.

Ces atteintes respiratoires sont graves et peuvent conduire à des morts soudaines ou à la mortalité après un temps d'évolution très bref, de l'ordre de 24 heures.

Les troubles respiratoires sont plus sévères chez les animaux exposés à d'autres infections (virus respiratoire syncytial bovin, virus de la rhinotrachéite infectieuse bovine, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*...) et ils sont particulièrement fréquents.

- Infections septicémiques ayant souvent un point de départ respiratoire. *H. somni* est capable de se multiplier dans les monocytes et les macrophages, il est disséminé dans de nombreux tissus et se localise préférentiellement dans le cerveau, le cœur, les muscles, les articulations et les reins.

Les symptômes varient avec les organes infectés et l'état de résistance des animaux.

Les formes nerveuses avec méningo-encéphalite thromboembolique se traduisent par de la somnolence, une faiblesse des membres postérieurs, une ataxie et un opisthotonos.

Cette forme clinique peut conduire à des morts subites et elle s'observe préférentiellement chez des animaux âgés de 6 à 10 mois nouvellement introduits dans un élevage.

Les méningo-encéphalites thromboemboliques sont rares chez les ovins et leur incidence semble en diminution chez les bovins.

Les atteintes cardiaques et les arthrites semblent survenir avec une fréquence accrue.

Les animaux qui présentent des infarctus et/ou des abcès du myocarde peuvent être retrouvés morts ou présenter des signes d'insuffisance cardiaque associée à un œdème pulmonaire. Les lésions, généralement présentes dans le ventricule gauche, vont d'une nécrose à la formation d'un abcès purulent. Les arthrites sont souvent des polyarthrites pouvant atteindre de nombreuses articulations et notamment les grassets.

Les autres formes comprennent des hémorragies musculaires, des hémorragies gastro-intestinales et des infarctus rénaux.

- Infections diverses telles que otites, mammites chroniques, mammites gangréneuses, conjonctivites.

Donc, en général, on peut résumer 2 formes (8,9) :

a. La septicémie provoquée par *haemophilus agni*

C'est une forme spécifique aux ovins de 6 à 10 mois.

b. La méningo-encéphalite infectieuse bovine

Observée chez les bovins en lots d'engraissements. La morbidité est assez faible, elle peut cependant 10 pour cent et le taux de mortalité est de 95 % environ. Le groupe d'âge le plus spécialement touché est celui des animaux de 350 à 450 kg qui sont à l'engrais depuis 1 à 4 mois.

Le premier signe est la raideur et la répugnance aux déplacements, accompagnés d'une fièvre élevée (42°). Un signe caractéristique est le port de la tête en avant sur l'encolure allongée. Ensuite apparaissent la stupeur, l'opisthotonos, l'ataxie, la faiblesse et la paralysie, d'autres signes nerveux sont plus inconstants : marche en cercle, nystagmus, strabisme et cécité. La maladie dure peu de temps, la mort arrive dans les 6 heures. Des convulsions cloniques ne sont pas rares à la fin.

À l'autopsie, les lésions les plus évidentes, consistent en infarcti hémorragiques dans l'encéphale, ils sont souvent nombreux et leur couleur va du rouge brillant au brun avec des diamètres de 1 à 4 cm. L'opalescence des méninges est parfois visible au voisinage des lésions.

Des hémorragies peuvent exister dans le myocarde, les muscles du squelette et les reins, le sac péricardique et les cavités articulaires sont pleines de liquides. On pense que cette affection fait partie d'une série d'autres syndromes dus à cette même infection.

En plus de cette forme nerveuse décrite ci-dessus, il existe une forme respiratoire aigue et une forme articulaire subaigüe ou chronique. Dans la forme chronique, il y a de l'arthrite, avec raideur et boiterie, il se produit parfois une atteinte des articulations intervertébrales du cou, ce qui amène la rigidité cervicale.

2.4.6. Diagnostic

○ Le diagnostic par isolement et identification du germe manque de sensibilité et il est parfois impossible d'isoler *H. somni*. En fait, la difficulté du diagnostic classique est liée à plusieurs facteurs : le germe est fragile et le prélèvement doit être acheminé très rapidement au laboratoire sous couvert du froid (les écouvillons en alginate conservés à température ambiante permettent une survie de 24 heures alors que la survie atteint 3 jours lorsque les écouvillons sont placés à 4 °C). L'utilisation des milieux de transport n'est pas recommandée car ils favorisent la multiplication des bactéries contaminantes et diminuent les chances d'isoler le germe.

○ Actuellement, le diagnostic fait principalement appel à la PCR. Ce test, amplifiant l'ADNr 16S, peut être mis en œuvre sur un écouvillon ou sur une culture. (site 5)

○ L'immunohistochimie et l'hybridation in situ sont moins sensibles que la PCR mais elles permettent un examen histologique et une évaluation du rôle étiologique des bactéries identifiées. (site5)

○ La sérologie (tests d'agglutination, fixation du complément ou tests immuno-enzymatiques) n'est plus guère utilisée. De nombreux animaux pouvant être infectés de manière inapparente, seule une séroconversion est susceptible d'apporter une aide au diagnostic. (site 5)

2.4.7. Traitement

H. somni est sensible à de nombreux antibiotiques : bêta-lactamines, colistine, aminosides, quinolones, tétracyclines, macrolides, sulfamides, florfenicol.

La résistance naturelle concerne les macrolides comportant un cycle de 16 atomes, les lincosamines, la bacitracine, le mécillinam, l'oxacilline et les glycopeptides. (23,35)

2.4.8. Prophylaxie

Outre les mesures de prophylaxie sanitaire, des vaccins inactivés et adjuvés (hydroxyde d'alumine ou adjuvants huileux) sont disponibles dans certains pays. Ces vaccins protègent contre les infections systémiques mais ils ne sont pas toujours aptes à prévenir les infections respiratoires. Dans de rares cas, les animaux vaccinés peuvent présenter des signes respiratoires plus intenses que les animaux non vaccinés. Pour certains auteurs, un mécanisme d'hypersensibilité de type I expliquerait, au moins partiellement, que certains animaux vaccinés développent des signes cliniques particulièrement intenses. (23,35)

L'administration d'antibiotiques (tétracyclines) ou le traitement par la stréptomycine, à large spectre dès le début des symptômes est très efficace, mais les malades plus anciens ne réagissent pas favorablement. Dans ce cas, la soustraction du liquide cérébrospinal en excès avec injection d'un antibiotique, peut être intéressante. (23,35)

Dans les enzooties persistantes, il peut être indiqué de disperser les bovins dans les pâturages au lieu de les tenir en groupe confiné.

Conclusion

L'estimation de l'incidence des maladies à expression nerveuse chez les bovins reste ignorée dans notre pays, à l'exception de la listériose, les autres maladies bactériennes souffrent d'une ignorance et une méconnaissance sur le terrain lors d'une atteinte nerveuse.

La démarche à suivre pour diagnostiquer de telles maladies nécessite l'union de plusieurs connaissances approfondies en anatomie, en sémiologie et en clinique.

Le recours au laboratoire représente un élément primordial de confirmation d'une telle maladie, le cas contraire, le diagnostic reste incomplet à cause de l'absence de symptômes pathognomoniques et surtout de la similitude entre l'expression des pathologies nerveuses d'origine bactérienne.

Le plus souvent, le diagnostic différentiel des affections à expression nerveuse chez les bovins pose de nombreuses difficultés (expression fruste, conditions d'examen peu propices, faible développement des moyens d'investigations complémentaires), élément qui accrut la difficulté de discuter avec certitude sur ses maladies.

Références bibliographiques

- 1-ACHA.P, SZYFRES .B .1989
Zoonoses et maladies communes à l'homme et aux animaux, 2ème édition 1989
- 2-ALVES DE ALIVERA .L.(2003)
La nécrose du cortex cérébral
Bull.group.tech.hors série 171.176
- 3-ALVES DE OLIVEIRA L.,GRANCHER D.,BONY S.
Le point sur les toxicoses à champignons endophytes du genre *Neotyphodium*.2005
- 4-ARCANGIOLI M.A., BEZILLE P.
Les maladies métaboliques à symptomatologie nerveuse : hypocalcémie,
hypomagnésémie,acétonémie,encéphalosehépatique.Bull.Group.tech.vét.,Hors série,165-
170.(2003)
- 5-ASSIE S.,DOUART A.,GUATTEO R.,L2,AVAL A.
Diagnostic des entérotexémies et mort subite des bovin.nouv.part .vét.Elevages et santé,2,21-24-
(2006)
- 6-BAREILLE S.,BAREILLE N.
La cétose des ruminants.Point vét., 27,Numéro spécial,47-58-
- 7-BARLOWER
Neurological disorders of cattle and sheep.In Pract., 5,3,77-84(1983)
- 8-BLOOD MEDECINEVeterinaire,Ive édition,1976
- 9-BLOOD .D.C,HENDERSON.J.A,
Médecine vétérinaire,Vigot frère éditeurs,2ème édition,paris
P :352,353,354 1982
- 10-BOITT BARASTOF,
Animal immunologie,4ème édition,1997
- 11-BREWER B.
Examination of the bovine nervous system.vet.Clin.North Am.Pract.,3,1,
13-14(1987)
- 12-BRUGERE-PICOUX,J.
Diagnostic différentiel des mortalités subies chez les bovins. Bull. mens.Soc.vét.prat.fr.,83,1,
37-69(1999)

13-CARSON Mj et Al 1999 American journal of pathology, Volume 154-1999

14-Clostridial disease associated with neurologic signs :tetanus ,botulism ;and enterotoxemia.Vet.Clin.37-69

15-CSERR,h et KNOF :cervical lymphatic's to blood brain barrier and immunoreactivity of the brain, journal of immunology today.volume 13, année 2003

16-FECTEAU G ,
Bacterial meningitis and encephalitis in ruminants.vet.clin.North Am. Food Anim.pract.,20,1,
363-377.(2004)

17-FERROUILLET C.,FECTEAU G.,HIGGINS R.,LANEVSKI A.
Analyse du liquide céphalorachidien pour le diagnostic des atteintes du système nerveux des bovins.point Vét., 29,194,783-788(1997)

18-IN :journées nationales des GTV.
De l'urgence au conseil .Le vétérinaire partenaire de choix de l'éleveur de demain ,Nantes ,25-
27mai 2005,SNGTV,paris,553-560(2005)

19-STITUT DE L'ELEVAGE AVEC LE CONCOURS DE LA REDACTION DE LA REVUE
DE L'ELEVEUR
,maladies des bovins édition france agricole 2^{eme} édition,1994.

20-JACQUIET P.
La coccidiose de forme nerveuse chez les ruminants .Bull.Group.tech.vét.,
Hors série,134-135(2004)

21-Jasmin et Al ,Activation of CNS circuit producing a neurogenic cystitis.
journal of neurosciences, volume18,1998

22-JEAN DEAUSSSET :,flamarion medecin science
immunologie animale,1990

23- JEAN BLANCOU , René chermette :
principales maladies infectieuses et parasitaires du betail .tome 2.édition Lavoisier 2003

24-KOPCHA M.
Nutritional and metabolic diseases involving the nervous system .vet .Clin .North Am .Food
Anim.pract. ,3,1,119-135,(1987)

25-KOPCHA M.
Nutritional and metabolic diseases involving the nervous system Vet.Clin.North Am.Food Anim
.pract.,3,1,119-135,(1987)

- 25-Kreutzberg FW 1996 microglia a sensor of pathological events in the CNS, Volume 19,1996
- 26-LAFON MONIQUE :
Cours de l'institut pasteur de paris 2001
- 27-LE DREAN-QUENEC/HDU :
Neurologie pour distinguer certaines affections de L'ESB .2004
- 28-Le point sur les toxicoses à champignons endophytes du genre Neotyphodium.
- 29-Les principales infections bactériennes du système nerveux central des bovins.Bull.Group.tech.vét., hors série,113-118,(2003)
- 30-MANTECA C.
L'entérotoxémie en élevage bovin .Bull.Group.tech .vét. ,42,19-24(2007)
- 31-Les principales infections bactériennes du système nerveux central des bovins Bull.Group.tech.vét.,Hors série,113-118(2003).
- 32 -MILLEMANN Y.,REMY D., POULIQUEN H.
Conduite lors de troubles nerveux chez les bovins :place des intoxications point vét.,29,numéro spécial,129-130m (1998)
- 33-NAGY.D.W.,
Parelaphostrongylus tenuis and other parasitic diseases of the ruminant nervous system .vet Clin.North Am.Food Anim.Pract. ,20,1,393-412m (2004)
- 34-PALMER, A.C. traduit par Laval:
Méthodes d'examen neurologiques et interpretation des signes cliniques .1985
- 35-PECHER.J.C et Al ;
Reconnaître, comprendre,traiter les infections.4^{ème} tirage, maloine S.A éditeurs,paris,242,243,339,1982
- 36-PEDRO ,N .ACHA
Zoonose et maladie transmissible,,commune à l'homme et animaux
3^{ème} édition 2005
- 37-PILEL.Ch et Al.Bactériologie
médicale et vétérinaire systématique bactérienne,4^{ème} édition,doin éditeurs,Paris ,1979
- 38-PLUMLEEK.H.
Clinical Veterinary Toxicology.Mosby,United States ,477p.(2003)
- 39-POULIQUEN H.
Toxicologie clinique des Ruminants.Editions du Point vét,Maisons-Alfort ,374pp.(2004)

- 40-POULIQUEN H. ,BERNY P.
Conduite à tenir devant une suspicion d'intoxication chez les ruminants .Point vét,29 ,Numéro Spécial,11-17,(1998)
- 41-RADOSTITS O.M.,GAY C.C.,HINCHCLIFF K.W.,CONSTABLE P-D.
Veterinary medicine .A textbook of the diseases of diseases of cattle,horses,sheep,pigs and goats.Saunders Elsevier,Elsevier,Edinburgh,2156pp.(2007)
- 42-RINGS D.M.
Bacterial meningitis and diseases caused by bacterial toxins.Vet.Clin.North Am.Food Anim.Pract.,3,1,85-98(1987)
- 43-RINGS D.M.
Clostridial diseases associated with neurological sign
Vet.clin.north am.food anim.pract 2004
- 44-RUTH ,G.R.
Necropsy of adult cattle .Vet.Clin.North Am.Food Anim.Pract.,2,1,119-127(1986)
- 45-SACHOT E.,POULIQUEN H
Intoxications des ruminants par les hebicides ,fongicides et fertilisants.Point Vét.,29,Numéro spécial,1273-1278.(1998)
- 46-SCOTT P.R.
Diagnostic techniques and clinicopathologic findings in ruminant neurologic disease.Vet.Clin.North Am.Food Anim.Pract,20,1,215-230(2004)
- 47-SCOTT P.R.
The collection and analysis of cerebrospinal fluid as an aid to diagnosis in ruminant neurological disease .British Vet.Journal,151,603,-614(1995)
- 48-TVEDTEN H.W.
Clinical pathology of bovine neurologic disease.Vet.Clin.North Am.Food Anim.Pract.,3,1,25-44(1987)
- 49-TROUBLES NERVEUX EN HYPER
Mémoire, école nationale vétérinaire de lyon,2008
- 50-VIGOT frères,.medecine canine, American Veterinary 1^{er} édition,1972
- 51-WAMBERG.K.
Encyclopédie vétérinaire-2- diagnostic et traitement,Vigot frères éditeurs,paris 1968

Les sites internet :

- 1- COURS.CSTJ.NET/.../SN/CERVEAU
- 2- WWW.ERUDIT-ORG/REVUE/MG/2005
- 3- [WWW.BACTERIO.CICT; FR/BACDICO/CVFRANCAIS](http://WWW.BACTERIO.CICT.FR/BACDICO/CVFRANCAIS)
- 4 - WWW.INVS.SANT E.FR/DO.FR/MALADIE
- 5- WWW.MICROBE.EDU.ORG/ETUDIONT/HAEMOPHILUS
- 6- WWW.SFAPV.COM/PAGES-DOCUMENTS/DESU
- 7- WWW.SNOF.ORG/VUE/BOVENS/
- 8- [TETANI :MICROVET.ARIZONA.EDU/.../TETORURS.HTML](http://TETANI.MICROVET.ARIZONA.EDU/.../TETORURS.HTML)
- 9- WWW.VET.ALFORT.FR/RECUIEIL/2005/PDF
- 10- VIROLOGIE-FREE.FR/.../IMAGES/TN-MACROPHAGE