

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Institut des Sciences  
Vétérinaires- Blida

Université Saad  
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du :  
**Diplôme de Docteur Vétérinaire**

**Les enterotoxémies chez les petits ruminants**

Présenté par :  
**Haddouche Ayoub**  
**Chili Achour**

Devant le jury :

<u>Président(e) :</u>	Dahmani H.	MAA	ISV .BLIDA
<u>Examineur :</u>	Kaabou B.	DMV	ISV.BLIDA
<u>Promoteur :</u>	Bouknine A.	MAA	ISV.BLIDA

Année universitaire : 2017/2018



## Remerciement :

Nous sommes très reconnaissants envers tous ceux qui, par leurs compétences scientifiques et leurs qualités humaines, ont contribué au bon déroulement de ce mémoire.

Nous exprimons toute notre reconnaissance à Mr. **Dahmani H**, d'avoir bien voulu me faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous adressons nos sincères remerciements à Mr. **Kaabou B**, membre de jury, pour avoir accepté d'être le rapporteur de ce manuscrit.

Nous tenons à remercier tout d'abord M<sup>me</sup>. **Bouknine A**, pour ses valeureux conseils et pour la confiance et la sympathie qu'il nous a accordée en acceptant de nous encadrer et qu'il nous a témoignée au cours de ce projet de Fin d'études.

## **Dédicaces :**

Nous dédions ce travail

A nos chers parents

Pour leur encouragement et leur soutien inconditionnel durant toute la période de ce travail, leurs sacrifices, leur tendresse et leur amour

infini

Nous souhaitons qu'il trouvent en ce modeste travail le témoignage de nos reconnaissances et toutes nos affections

A tous nos frères et nos sœurs

A toi sissi

Que dieu les garde

A tous nos amis, nos collègues et nos camarades

A tous ceux qui nous sont chers et que nous n'avons pas cités

# Table des matières

## **Chapitre 1: Etio-pathogenie des entérotoxémies**

1. ETIOLOGIE .....	3
2. CARACTERES MORPHOLOGIQUES .....	4
3. CARACTERES CULTURAUX .....	5
4. CARACTERES BIOCHIMIQUES .....	5
5. MODE D'ACTION .....	6
6. CLASSIFICATION .....	7

## **Chapitre 2: épidémiologie des entérotoxémie**

1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE .....	16
2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE .....	18

## **Chapitre 3: étude clinique, diagnostic et des traitement entérotoxémie**

1. Etude clinique des entérotoxémies (selon une classification toxinotypique) .....	28
2. SYMPTOMES .....	28
3. Diagnostic des entérotoxémies .....	33
4. ETUDE MACROSCOPIQUE .....	39
5. Diagnostic de laboratoire: .....	44
6. MOYENS DE LUTTE .....	48
7. PROPHYLAXIE .....	51

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Caractères biochimiques de <i>C. perfringens</i> , <i>C. sordellii</i> et <i>C. septicum</i> (Latour, 2004, Trevennec, 2007).	6
<b>Tableau 2</b> : Classification toxingénique et principales maladies chez les ovins et les caprins (Trevennec, 2007)	7
<b>Tableau3</b> : Mode d'action et activité biologique des toxines de <i>C. perfringens</i> (Daube, 1992 ; Trevennec, 2007 et Latour, 2004).	8
<b>Tableau4</b> : Maladies associées aux divers toxinotypes (classification traditionnelle) de <i>C. perfringens</i> , espèces cibles et répartition géoaphique (Daube, 1992)	16
<b>Tableau5</b> : Fréquence relative des agents étiologiques d'entérotoxémie en fonction de l'âge chez les ovins et les caprins (Popoff 1989 et 1994).	18
<b>Tableau6</b> : Etude clinique de l'entérotoxémie type D chez les ovins et les caprins (Blackwell <i>et al</i> , 1991).	31
<b>Tableau 7</b> : Diagnostic différentiel des différentes causes de mort subite chez les ruminants (Sylvain, 2007).	35
<b>Tableau8</b> : synthèse des lésions caractéristiques observées à l'autopsie sur les ruminants morts d'entérotoxémie (Sylvain, 2007)	44
<b>Tableau9</b> : Présence et valeur diagnostique de <i>clostridium</i> dans l'intestin des petits ruminants (Travennec, 2007)	46
<b>Tableau10</b> : Synthèse des avantages et inconvénients des méthodes de recherche des toxines de <i>C.perfringens</i> (Sylvain, 2007).	47
<b>Tableau11</b> : Récapitulatif des principaux vaccins commercialisés pour la prophylaxie sanitaire des entérotoxémies (Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires, 2007)	53



## Résumé :

L'**entérotoxémie** des ruminants est une maladie très grave développée par les ruminants..C'est est un processus pathologique aigu, atteignant de nombreuses espèces animales dont *clostridium* constitue le principal agent etiologique

L'entérotoxémie chez les petits ruminants constitue l'une des principales entités pathologiques en élevage intensif, tant sur le plan médical qu'économique. Etant donnée la faible valeur individuelle des animaux et le sombre pronostic des entérotoxémies, la maladie est abordée à l'échelle du troupeau.

La méthode généralement employée pour prévenir la maladie est la vaccination.



## Abstract :

The enterotoxemia of ruminants is a very serious disease developed by ruminants. It is an acute pathological process, reaching many animal species of which clostridium is the main etiological agent.

Enterotoxemia in small ruminants is one of the major pathological entities in intensive culture, both medically and economically. Given the low individual value of animals and the poor prognosis of enterotoxaemia, the disease is addressed at the herd level.

The method generally used to prevent the disease is vaccination.

## ملخص :

يعتبر التسمم المعوي للمجترات من الأمراض الخطيرة التي تطورها الحيوانات المجترة ، وهي عملية مرضية حادة تصل إلى العديد من الأنواع الحيوانية التي يعتبر كلوستريديوم العامل المسبب للمرض الرئيسي فيها. يعتبر التسمم المعوي عند المجترات الصغيرة احد اهم الاسباب المرضية لدى القطيع المكثف من الناحية الطبية و الاقتصادية ما يؤدي الى انخفاض القيمة الفردية للحيوان الطريقة المستخدمة عادة لمنع المرض هي التطعيم.

# 1. ETIOLOGIE

Les entérotoxémies des ruminants sont principalement dues aux bactéries du genre *Clostridium*. D'autres agents étiologiques peuvent être responsables de cette maladie tel que *Escherichia coli*, mais leur prévalence est très faible (Trevenec, 2007). On connaît 3 principaux agents d'entérotoxémie chez les petits ruminants:

## 1. 1. *Clostridium perfringens* (*Clostridium welchii* ou *enteritis necroticans* ).

### 1. 1. 1. Taxonomie (Veillon & Zuber, 1898) Règne : *Bacteria*

Division : *Firmicutes* Classe : *Clostridia* Ordre : *Clostridiales* Famille : *Clostridiaceae* Genre : *Clostridium*

Espèce : *Clostridium perfringens*

### 1. 1. 2. Habitat

*Clostridium perfringens* présente un habitat mixte : l'habitat anaérobie est le plus répandu dans l'environnement (le sols, l'air, l'eau ou les poussières) mais c'est aussi un commensal de l'intestin et des voies aériennes supérieures de l'homme et des animaux. Il est occasionnellement rencontré en faible nombre dans le rumen.

Dans les conditions normales, il peut être présent à une concentration similaire dans l'intestin grêle, le caecum et le colon. Capable de tolérer une semi-anaérobiose, il contamine sous forme sporulée certains aliments (viande, lait, fruits et légumes) et sa présence dans les eaux est un critère de contamination fécale (Trevenec, 2007 ; Latour, 2004).

## 1. 2. *Clostridium sordellii* (*Bacillus sordellii* ou *Bacillus oedematis sporogenes*)

### 1. 2. 1. Habitat

*Clostridium sordellii* est présente dans le sol mais il vit aussi à l'état commensal dans l'intestin de l'homme et des animaux (Sylvain, 2007). Cependant, certains auteurs soulignent la difficulté de son isolement dans la plupart des cas de clostridiose ou de mort subite. Cette rareté suggère qu'il n'est pas commensal du tube digestif (Trevenec, 2007).

## 1. 3. *Clostridium septicum*

### 1. 3. 1. Habitat

*Clostridium septicum* réside également dans le sol et l'intestin de l'Homme et des animaux (Latour, 2004).

## 2. CARACTERES MORPHOLOGIQUES

*Clostridium* est observé le plus souvent sous la forme d'une cellule végétative dans l'intestin des ruminants ou sous la forme sporulée dans l'environnement.

### 2. 1. Forme végétative

*Clostridium perfringens* est un bacille à gram positif, épais et court, à extrémités carrées, de 4 à 8 µm de long sur 1 à 1,5 µm de large (figure 1). Les autres clostridies (*C. sordellii* et *C. septicum*) sont des bacilles plus fins et plus courts. Ils peuvent être isolés, en paire ou en courtes chaînettes (Trevenec, 2007; Latour, 2004).

Les clostridies sont mobiles à l'exception de *C. perfringens* et capsulés dans les produits pathologiques (Avril *et al*, 1992).

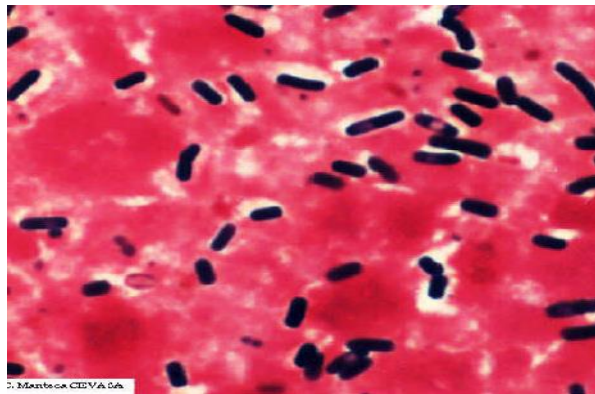


Figure 1 : *Clostridium perfringens* sous forme végétative (Manteca CEVA SA).

### 2.2. Forme Sporulée

La forme sporulée est une forme de résistance à la chaleur, aux rayons ultra-violetts, à la dessiccation et à de nombreux désinfectants. Ainsi, *C. perfringens* forme une spore subterminale déformante et peut subsister pendant de longues périodes dans l'environnement et pendant 330 jours dans les viandes (Trevenec, 2007).

Le déterminisme de la sporulation est environnemental : un arrêt de croissance bactérienne dû à un manque de molécules nutritives, à l'exposition à une atmosphère oxygénée, ou à la déshydratation provoque l'acquisition de cette forme de résistance. La présence de conditions de croissance favorables permet le retour à la forme végétative (Trevenec, 2007).

Selon la sensibilité des spores à la chaleur, on distingue deux souches (Avril *et al*, 1992):

1. Souches thermolabiles inactivées en 10 minutes à 100°C.
2. Souches thermorésistantes inactivées en 1 heure à 100°C.

### 3. CARACTERES CULTURAUX

#### 3. 1. Culture sur gélose au sang

La culture de fait couramment en anaérobiose stricte sur gélose au sang ou gélose Columbia R contenant 5% de sang de mouton, l'incubation se fait pendant 24 à 48 heures à la température optimale de croissance 37°C et un PH optimal compris entre 6,6-7.

Les colonies de *C. perfringens* sont plates, brillantes et irrégulières. Placées 1 heure à 4°C, elles créent une double hémolyse typique (Trevenec, 2007) : une hémolyse complète au contact de la colonie et un halo trouble de l'hémolyse incomplète (Ann.3, 2005).

Les colonies de *C. sordellii* mesurent 2-3 mm de diamètre après 48h de croissance. Elles sont gris clair, avec une surface convexe et irrégulière. Le pourtour présente souvent une zone d'hémolyse (Trevenec, 2007).

Les colonies de *C. septicum* sont cotonneuses et présentent une zone d'hémolyse (Trevenec, 2007).

#### 3.2. Culture sur des milieux spéciaux

Le milieu TSNR contient des antibiotiques (néomycine et polymyxine) et du citrate de fer permettant la mise en évidence du pouvoir sulfito-réducteur (Ann.3, 2005).

*C. perfringens* produit une quantité abondante de H<sub>2</sub>S à partir des acides aminés soufrés. L'effet gazogène est observé sur toutes les souches placées dans un milieu complexe. Ce critère (production de gaz) est utilisé pour dénombrer *C. perfringens* dans les sols, les eaux ou les fèces (Latour, 2004).

### 4. CARACTERES BIOCHIMIQUES

Le diagnostic différentiel de *C. perfringens* est aisé grâce à :

- la fermentation des glucides avec production de gaz. La fermentation du lactose y est un caractère constant, absent chez *C. sordellii* (Tableau 01).
- liquéfaction de la gélatine en 24-48 heures, coagulation rapide du lait cystéiné (acidification, rétraction de caillot), H<sub>2</sub>S +, indole – et uréase -.
- Présence de lecithinase active troublant rapidement le milieu contenant le jaune d'œuf (milieu de Willis) sous la forme d'une opalescence autour des colonies
- Bactérie à pouvoir sulfo-réducteur intense (Avril et al, 1992).

Tableau 01 : Caractères biochimiques de *C. perfringens*, *C. sordellii* et *C. septicum*(Latour, 2004, Trevennec, 2007).

	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Clostridium sordellii</i>	<i>Clostridium septicum</i>
Gélatinase	-	+	+
Lécithinase	+	+	-
Glucose	+	+	+
Indole	-	+	-
Lipase	-	-	-
Lactose	+	-	+

## 5.MODE D'ACTION

### 5.1 Lyse des tissus

*Clostridium* secrète une exotoxine protéique, une phospholipase (lécithinase) qui désorganise les membranes cellulaires. Cette toxine antigénique a aussi une action hémolytique. *C. perfringens* secrète aussi une hyaluronidase, une collagénase et une désoxyribonucléase dont l'action cellulaire favorise l'extension de l'infection. Ce pool enzymatique participe à la destruction des tissus, notamment de la muqueuse intestinale (Trevennec, 2007).

### 5.2. Augmentation de la perméabilité intestinale

Certaines souches de *Clostridium* secrètent une entérotoxine, thermolabile qui augmente la perméabilité intestinale, favorisant ainsi l'entrée des bactéries et des toxines dans l'organisme (Trevennec, 2007).

### 5.3. Intoxination

Suite aux destructions cellulaires et à l'augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale, les toxines clostridiennes agissent sur un site cellulaire précis (Trevennec, 2007).

La quantité de toxines libérées est proportionnelle à la multiplication bactérienne et leur concentration est étroitement corrélée à l'intensité du syndrome entérotoxémique et à la sévérité des lésions (Trevennec, 2007).

## 6. CLASSIFICATION

### 6.1. Classification en Toxinotypes

La grande variété de toxines produites par *C. perfringens* a permis dans un premier temps la distinction de types et de sous-types.

Une première classification phénotypique des souches de *C. perfringens* est fondée sur leur capacité à produire les quatre (04) toxines majeures désignées par des lettres grecques  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$  et  $\iota$ .

Cinq toxinotypes de *C. perfringens* sont ainsi définis dans la classification de Wildson, datant de 1933 encore utilisée aujourd'hui. Ces types sont eux même subdivisés en sous-types en fonction des toxines mineures produites (Trevenec, 2007). Les toxinotypes A, B et C se divisent respectivement en 2, 2 et 5 sous-types (Trevenec, 2007).

Outre l'importance taxonomique de la classification phénotypique, elle permet de comprendre la pathogénie en associant chaque entité pathologique aux toxinotypes correspondants (Tableau 02) (Trevenec, 2007)

Tableau 02 : Classification toxingénique et principales maladies chez les ovins et les caprins (Trevenec, 2007)

<i>C. perfringens</i> Type	Toxines majeures produites				Ovins	Caprins
	$\alpha$	$\beta$	$\epsilon$	$\iota$		
A (1)	+	+	-	-	Maladie de l'agneau jaune	Entérotoxémie
B (1 et 2)	+	++	+	-	Dysentérie de l'agneau	Entérite hémorragique
C (1 et 2)	+	++	-	-	Entérite hémorragique (jeune) et Struck (adulte)	Entérite hémorragique
D	+	-	++	-	Maladie du rein pulpeux	
E	+	-	-	++	Entérotoxémie	Entérotoxémie

++ : Principale toxine produite

+

Toxine secondaire, en général produite en quantité moindre

- : Toxine non produite

(1) : Sous type

## 6. 2. LES TOXINES de *Clostridium perfringens*

*C. perfringens* produit 17 toxines différentes (Tableau 03), mais seulement 5 ont un rôle avéré et déterminant dans la pathogénie : les toxines  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\iota$  et l'entérotoxine (Daube, 1992). On distingue 3 principaux modes d'action des toxines majeures :

1. La formation de pores membranaires.
2. La déstabilisation des membranes cellulaires, qui perturbent la perméabilité membranaire des cellules cible.
3. L'altération du cytosquelette cellulaire.

Les toxines mineures ont un rôle secondaire, parfois potentialisant l'action des toxines majeures mais le rôle précis de certaines de ces toxines dans la pathogénie ou le mode d'action reste encore inconnu (Trevenec, 2007).

Tableau 03 : Mode d'action et activité biologique des toxines de *C. perfringens* (Daube, 1992 ; Trevenec, 2007 et Latour, 2004).

Toxines	Activité biologique	Effet pathologique	Organe cible
Alpha( $\alpha$ )	Phospholipase C Lécithinase, Hémolysine, Nécrotique et létale (détruite par la trypsine)	Augmentation de la perméabilité des endothéliums Cytolytique Hémolytique Leucocytaire	Tous les organes
Bêta ( $\beta_1$ )	Nécrotique et létale (détruite par la trypsine)	Nécrose hémorragique de la muqueuse intestinale	Intestins, cœur, vaisseaux et ganglions lymphatiques
Bêta ( $\beta_2$ )	Formation de pores ? Altération des	Nécrose hémorragique	Intestins, cœur vaisseaux, muscles
	Membranes cellulaires ? (détruite par la trypsine)	de la muqueuse intestinale	lisses et vésicule biliaire



Epsilon ( $\epsilon$ )	Augmentation de la perméabilité capillaire, nécrotique, létale (activée par la trypsine)	oedèmes périvasculaires, nécrose cérébrale et rénale	Intestins, poumons, cerveau, cœur, foie, reins et vaisseaux sanguins
Iota( $\iota$ )	Actine spécifique-ADP-ribosyltransferase	Nécrose de la muqueuse intestinale	Intestins, cerveaux et vaisseaux sanguins
Entérotoxine	Formation de pores membranaires, vérotoxique, entérotoxique (résistante à la trypsine)	Fuite d'ions, déshydratation cellulaire et diarrhée	Intestins
Téta( $\theta$ )	Hémolysine	Virulence secondaire	
Kappa( $\kappa$ )	Collagénase et gélatinase	Virulence secondaire	
$\Lambda$	Protéase : caséinase, Gélatinase	Virulence secondaire	
M	Endo- $\beta$ -N-acétylglucosaminidase	Virulence secondaire	

### 6. 2. 1. Toxine $\alpha$

Cette toxine est produite par tous les types de *C. perfringens* mais en plus grande par le Type A (toxine majeure de *C. perfringens* type A). Sa détection n'a pas de valeur diagnostique (Trevenec, 2007).

#### 6.2.1.1. Cytotoxicité

La toxine  $\alpha$  a une action phospholipase C. En présence d'ions calcium, elle hydrolyse la phosphatidylcholine et la sphingomyéline, deux composants importants de la membrane phospholipidique cellulaire. L'inactivation des pores membranaires conduit à une forte perturbation des flux ioniques, créant un appel osmotique : la diminution des entrées d'ions provoque une baisse d'hydratation dans la cellule.

L'injection *in vitro* d'une préparation de la toxine sur anse colique ligaturée d'un rat, provoque une sécrétion importante d'ions chlorure. La sortie d'ion  $\text{Cl}^-$  est due d'une part aux prostaglandines, médiateurs de l'inflammation, d'autre part aux modifications de la concentration cellulaire en ions calcium. La sortie d'eau qui s'en suit contribue à l'effet cytotoxique de la toxine. Chez les petits ruminants, aucune mesure des transports d'ions n'a été réalisée pour expliquer le mécanisme précis de cette sortie d'eau. Mais le modèle du rat semble pouvoir être rapporté à ces

espèces (Trevenec, 2007).

#### 6.2.1.2. Action de la toxine $\alpha$ dans l'intestin

Le rôle de la toxine  $\alpha$  dans la pathogénie entérique n'est pas clairement défini. Son inoculation sur des anses intestinales ligaturées d'agneaux induit une forte exsudation de liquide dans la lumière iléale et colique, dans les 4 heures qui suivent l'inoculation.

La toxine  $\alpha$  n'a donc pas de rôle majeur dans l'intestin, elle induit simplement une inflammation aigue de la paroi intestinale dont mécanisme reste flou, d'autant plus qu'aucune modification morphologique des entérocytes n'a été observée à ce jour (Trevenec, 2007).

#### 6.2.1.3. Action dans l'organisme

Une fois absorbée dans le flux sanguin, la toxine  $\alpha$  provoque une augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins. De plus, elle agit sur la membrane des hématies et provoque une hémolyse intravasculaire et une agrégation plaquettaire. Il s'en suit de nombreuses lésions organiques et un état de choc (Trevenec, 2007).

#### 6. 2. 2. Toxine $\beta_2$

La toxine  $\beta_2$  a d'abord été isolée sur des porcs présentant une entérite nécro-hémorragique, et plus tard chez d'autres espèces dont l'agneau et le chevreau.

Elle a une action cytotoxique par formation de pores membranaires, elle est responsable de lésions nécrotiques et hémorragiques graves de l'intestin puis sur les organes internes après son absorption (Trevenec, 2007).

Cette toxine majeure est produite principalement par *C. perfringens* type A mais plus rarement par les types C et D (Dray, 2004).

#### 6. 2. 3. Toxine $\epsilon$

Elle est produite par *C. perfringens* type B et D. Cette toxine est constituée d'une chaîne polypéptidique de 38 kDa qui est tout d'abord synthétisée sous forme d'une prototoxine atoxique et thermostable. Elle est ensuite activée dans l'intestin, grâce à la trypsine pancréatique et la toxine mineure  $\lambda$ , qui catalysent le clivage au niveau du 16<sup>ème</sup> acide amine (Trevenec, 2007).

##### 6. 2. 3. 1. Cytotoxicité

La croissance de *Clostridium* conduit à l'accumulation de la toxine  $\epsilon$  dans l'intestin. A la faveur d'une stase alimentaire, la perméabilité intestinale augmente rapidement et de grandes quantités de toxine sont absorbées. Des sensibilités spécifiques permettent une plus ou moins bonne résistance aux effets locaux de la toxine, et donc une plus ou moins grande résistance à sa pénétration dans l'organisme.

Quelques incertitudes demeurent quant à son rôle précis dans la pathogénie et son mécanisme d'action. En stimulant l'adénylcyclase membranaire, elle provoque une augmentation de l'AMPc. Les réactions en chaîne qui suivent aboutissent d'une part à la glycogénolyse et d'autre part à une augmentation de la perméabilité membranaire. Cette augmentation de l'AMPc explique donc l'hyperglycémie et la glucosurie observée chez les animaux malades (Trevenec, 2007).

De nombreuses cellules de l'organisme possèdent des récepteurs membranaires à la toxine  $\epsilon$ . Selon le type de la cellule cible, les conséquences sont variables (Uzal *et al*, 2003) mais les modalités d'actions demeurent inconnues: la toxine  $\epsilon$  agit-elle seule ou associée, directement ou indirectement ? Quel est le rôle du micro-organisme lui même?

IL a été démontré *in vitro* que la toxine  $\epsilon$  seule n'avait pas d'action sur les cellules endothéliales. Ceci suppose une action couplée avec d'autres toxines ou avec des molécules présentes dans le sang ou encore en interaction avec la paroi des vaisseaux (Uzal *et al*, 1999). Pour éclairer ces hypothèses, la toxine  $\epsilon$  purifiée a été injectée en intraveineuse chez l'agneau. Des symptômes et des lésions identiques à ceux d'une entérotoxémie type D sont réapparues (Trevenec, 2007).

#### 6. 2. 3. 2. Action sur l'endothélium de l'encéphale

La toxine  $\epsilon$  s'associe à un récepteur spécifique présent sur la membrane des cellules MDCK (cellules épithéliales rénales du rein de chien), formant un complexe de 155 kDa. La cytotoxicité apparaît simultanément à la formation du complexe (Trevenec, 2007).

L'expérience a été reproduite, sans succès, sur des cellules endothéliales de la crosse aortique. On ne peut pourtant pas conclure qu'un tel résultat serait obtenu avec les cellules endothéliales de l'encéphale car elles sont particulières: jonctions inter cellulaires serrées, faible taux d'endocytose, déficit en collagène périvasculaire, membrane basale épaissie et association intime avec les astrocytes (Trevenec, 2007).

#### 6. 2. 3. 3. Action sur les cellules nerveuses

La toxine  $\epsilon$  est responsable d'une symptomatologie nerveuse importante dans le cadre des entérotoxémies B et D. Elle provoque la libération d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques. A faible dose, elle induit la libération excessive de glutamate, d'où d'importants dommages neuronaux (Trevenec, 2007).

La toxine  $\epsilon$  agirait directement sur les astrocytes en perturbant la dynamique des fluides jusqu'à la mort cellulaire (Trevenec, 2007). IL a été mis en évidence que la toxine  $\epsilon$  pouvait agir directement sur les neurones chez le rat, induisant leur dégénérescence et leur nécrose. Les lésions cérébrales alors observées n'étaient pas dues à la microangiopathie (Trevenec, 2007).

L'existence d'un récepteur à la toxine  $\epsilon$  sur les astrocytes permettrait d'expliquer les différences lésionnelles observées chez les ovins et les caprins. Alors que les premiers présentent systématiquement des lésions d'encéphalomalacie, l'encéphale des seconds reste le plus souvent intact. Le récepteur serait présent chez les ovins et absent ou non fonctionnel chez les caprins (Trevennec, 2007).

#### 6. 2. 3. 4. Conséquences lésionnelles sur l'intestin et l'organisme

L'action sur les endothéliums permet une augmentation de la perméabilité vasculaire, donc la formation d'oedèmes. IL en résulte: oedème et nécrose du système nerveux responsables de troubles nerveux, oedème périvasculaire et intralobulaire au niveau des poumons, oedème myocardique et péricardique, pétéchies sur les séreuses, lésions rénales qui s'accroissent après la mort par la lyse rapide du parenchyme rénal. L'action sur les hépatocytes provoque la destruction des réserves de glycogène et donc une hyperglycémie, suivie d'une glucosurie.

La toxine  $\epsilon$  est une des plus puissantes toxines produites par *C. perfringens*. Les lésions cérébrales et vasculaires sont les plus fréquentes et les plus caractéristiques.

Cette toxine quoique résistante, n'est pas retrouvée systématiquement dans le contenu intestinal: soit elle est absorbée dans l'organisme, soit elle est détruite dans l'intestin quelques heures après la mort de l'animal. Son utilisation pour le diagnostic d'entérotoxémie s'en trouve limitée. Pour le typage d'une souche isolée, elle reste très utile (Trevennec, 2007).

#### 6. 2. 4. Toxine $\iota$

Elle est produite seulement par le type E, elle est constituée de 2 chaînes polypeptidiques. Le composant actif a un poids moléculaire de 47, 5 kDa et joue le rôle d'ADP ribosyltransférase spécifique du groupement Actine. Le second composant fait le poids moléculaire de 71, 5 kDa et n'a qu'un rôle liant. Son activité consiste à désorganiser le cytosquelette cellulaire en inhibant la régénération de l'actine (Trevennec, 2007).

#### 6. 2. 5. Toxine $\delta$

C'est une toxine mineure produite par les types B et C. Son pouvoir pathogène s'exprime essentiellement chez les petits ruminants et les porcs. Elle provoque l'hémolyse des globules rouges par augmentation de la perméabilité membranaire (Trevennec, 2007).

#### 6. 2. 6. Enterotoxine:

Elle est produite dans l'intestin par la plupart des types en phase de sporulation. Elle est constituée d'une chaîne polypeptidique de 34 kDa. Sa nature biochimique la rend thermolabile: elle perd son pouvoir toxique grâce un chauffage de 10 minutes à 60°C. L'entérotoxine agit sur la perméabilité membranaire aux acides aminés, ions, glucose, eau... de manière à inhiber la synthèse

protéique, et par conséquent à diminuer la viabilité de la cellule. Son effet est donc principalement cytotoxique.

Dans l'intestin, elle induit une réponse sécrétoire et de sérieuses lésions épithéliales (Lucas *et al*, 1991). L'injection intraveineuse d'extraits bactériens de *C. perfringens* entérotoxigène sporulés chez des ovins induit des lésions de congestion intestinale, congestion du foie, de la rate, des poumons, des reins avec parfois de l'ascite et un hydrothorax (Daube, 1992).

### 6. 3. LES TOXINES de *Clostridium sordellii*

*Clostridium sordellii* produit 2 toxines, une toxine hémorragique (HT) et une toxine létale (LT).

#### 6. 3. 1. T oxine HT

La toxine HT (toxine hémorragique) est produite en phase de sporulation. Elle est de nature protéique et est inactivé à pH inférieur à 6, 5 ou supérieur à 8, 5. L'injection intra-dermique à des cobayes met en évidence une action dermo-nécrotique, mais non létale.

Sur des anses intestinales ligaturées, elle induit une nécrose hémorragique de la muqueuse iléale. *In vivo*, la toxine HT provoque une entérite nécro-hémorragique, au niveau de l'intestin grêle (Latour, 2004).

#### 6. 3. 2. T oxine LT

La toxine LT (toxine létale) est produite pendant la phase de croissance bactérienne.

La toxine LT est de nature protéique de poids moléculaire de 25 kDa. Cette molécule est thermolabile et est dénaturée à pH inférieur à 5 ou supérieur à 8.

L'effet toxique est multiple. Par injection intra-péritonéale ou intra-veineuse à des souris, la toxine a un effet léthal. Par injection intra-dermique à des cobayes, elle provoque un oedème et un érythème. L'action sur la paroi digestive a été étudiée sur des anses intestinales ligatures et révèle une forte exsudation (Trevennec, 2007).

La toxine a un effet restreint sur la muqueuse digestive, mais lors d'infection clostridienne, l'augmentation de la perméabilité intestinale favorise le passage de la toxine dans l'organisme, avec des effets similaires à ceux observés par inoculation intra péritonéale ou intra veineuse (Trevennec, 2007).

#### 6. 3. 3. Rôle dans la pathogénie

Bien que *C. sordellii* soit isolé dans environ 15% des cas d'entérotoxémie ovine ou caprine, son rôle dans la pathogénicité est contestable.

#### 6. 3. 4. Les toxines de *clostridium septicum*

*C. septicum* produit de nombreuses toxines potentiellement pathogènes: neuraminidase, Dnase et sialidase. IL produit également 2 toxines majeures:

1. La toxine  $\alpha$  agit principalement sur l'intestin. Elle est létale, hémolytique et nécrotique (Trevenec, 2007).

La toxine  $\beta$  agit plutôt sur l'abomasum et a une activité désoxyribonucléase (Trevenec, 2007).

# Chapitre 2

# 1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

## 1.1 Espèces sensibles et répartition géographique

*C. perfringens* est une espèce bactérienne cosmopolite présente dans le tube digestif de l'homme et toutes les espèces animales. Certains toxinotypes ont des spécificités d'hôte ou spécificités géographiques (Tableau 04) (Trevenec, 2007).

Chez les caprins, *C. perfringens* A et D sont les plus souvent incriminés lors d'entérotoxémie. Les autres types ont été cependant signalés: *C. perfringens* Ben Iran et *C. perfringens* C en Angleterre et aux Etats-Unis (Chartier et Broqua, 1995).

Les ovins sont sensibles davantage à de toxinotypes différents, mais les toxinotypes A et D demeurent les plus fréquents [Songer, 1998].

Tableau 04: Maladies associées aux divers toxinotypes (classification traditionnelle) de *C. perfringens*, espèces cibles et répartition géographique (Daube, 1992)

Toxinotype	Symptomatologie associée	Espèces cibles	Distribution
A1	Gangrène gazeuse	Homme	Cosmopolite
	Mammite	Bovin	GB et Japon
	Entérite nécrotique	Volaille	Cosmopolite
	Colite	Equins	Scandinavie
	Commensal de l'intestin et du sol	Homme et animal	Cosmopolite
A2	Intoxication alimentaire	Homme	Cosmopolite
B1	Dysenterie de l'agneau	Ovins, bovins et équins	Afrique du Sud, GB
B2	Entérotoxémie	Ovins et caprins	Iran
C1	Struck	Ovins	Afrique du Sud GB et Australie
C2	Entérite necrohémorragique	Ovins, bovins et équins	USA et GB
C3	Entérite necrohémorragique	Porcelet	USA, GB et Scandinavie
C4	Entérite necrohémorragique	Homme et volaille	Allemagne



C5	Entérite nécrohémorragique	Homme	Papouasie nouvelle
			Guinée
D	Entérotoxémie	Ovins, caprins et bovins	Cosmopolite
E	Entérotoxémie	Ovins et bovins	GB et Australie

## 1.2 FORME EPIDEMIOLOGIQUE

Chez les ovins, les entérotoxémies évoluent sous forme de cas sporadiques (cas isolés dans le temps) ou de flambées épizootiques (nombreux cas sur une courte période), avec un taux de prévalence pouvant varier de 5 à 30% des animaux. Bien qu'il n'y ait pas de transmission directe de la maladie d'un animal à un autre, plusieurs cas simultanés peuvent apparaître dans un élevage du fait que tous les animaux sont soumis aux mêmes facteurs de risque (Popoff, 1994).

L'allure des épisodes entérotoxémiques chez les chèvres est identique, mais dans certains élevages caprins, l'entérotoxémie peut persister de manière enzootique, avec apparition de nouveaux cas chaque semaine ou chaque mois. De plus, la chèvre présente une forme chronique, individuelle, rare et souvent non diagnostiquée, de la maladie (Smith et Shermann, 2002).

La persistance des spores de *C. perfringens* dans l'environnement à un haut niveau suite à l'excrétion par de nombreux animaux malades ou porteurs, peut générer de nouveaux cas spontanément (Chartier, 2002).

## 1.3 CATEGORIES D'ANIMAUX ATTEINTS

Le mode d'élevage intensif semble corrélé aux troubles entérotoxémiques. Les formes ovines et caprines ne sévissent pas dans les mêmes systèmes de production. Chez les ovins, l'entérotoxémie frappe davantage les agneaux à l'engraissement. Pour la chèvre, l'affection est plus fréquente chez l'animal adulte en production. Le toxinotype majeur varie en fonction de l'âge et l'espèce (Tableau 05) (Chartier et Broqua, 1995).

Tableau 05 : Fréquence relative des agents étiologiques d'entérotoxémie en fonction de l'âge chez les ovins et les caprins (Popoff 1989 et 1994).

Toxinotype	Nouveau né		Jeune (>3 sem)		Adulte	
	Ovin	Caprin	Ovin	Caprin	Ovin	Caprin
<i>C.perfringens</i> A	-	-	++	+	++	++
<i>C.perfringens</i> B	+	-	-	-	+	+
<i>C.perfringens</i> C	++	++	+	-	+	-
<i>C.perfringens</i> D	+	+	++	++	++	++
<i>C.perfringens</i> E	+	-	-	-	-	-
<i>C. sordellii</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. septicum</i>	-	-	+	+	-	-

- non décrit

+ possible ou rare

++ courant

L'entérotoxémie due à *C. perfringens* type A sévit davantage chez les adultes, les types B et C apparaissent essentiellement chez les nouveau-nés et le type D concerne tous les âges. *C. sordellii* et *C. septicum* étant rare, ils n'ont été que peu observés. *C. sordellii* apparait à tout âge (Popoff 1989 et 1994).

## 2.EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

### 2.1. SOURCES

Deux sources de contamination pour les ruminants sont connues : les sols où *C. perfringens* résiste sous forme sporulée plusieurs mois voire années, et les animaux sains ou malades, qui excrètent les *clostridies* dans leurs fèces.

#### 2.1.1. Les sols

Les sols souillés par les matières fécales peuvent héberger les *clostridies* sporulés pendant de longues périodes (Travenec, 2007).

#### 2.1.2 Le tractus digestif des animaux

##### 2.1.2.1. Chez les nouveaux nés:

A la naissance, le tractus digestif stérile est colonisé, chez la plupart des espèces animales, primitivement par *Escherichia coli*, *C. perfringens* type A et *Streptococcus*. Ces bactéries pénètrent par voie orale, lors des tétées (mamelle souillée) ou du léchage d'objets. Elles constituent la flore intestinale avant d'être remplacées par une microflore à métabolisme lactique (lactobacilles, *Bifidobacterium*).

Une étude chez les jeunes veaux montre que la population de *C. perfringens* est insignifiante dans la caillette, le duodénum et le jéjunum ( $<10^3$  UFC/g), elle est sensiblement plus élevée dans l'iléon ( $10^4$  à  $10^5$  UFC/g) et peut être importante dans le caecum et les segments postérieurs ( $>10^8$  UFC/g).

Par la suite, la flore intestinale croît et le nombre de germes anaérobies se stabilise entre  $10^{10}$  et  $10^{11}$  bactéries par gramme de contenu intestinal (Popoff, 1989).

#### 2.1.2.2. Chez les animaux adultes:

Sur 18 petits ruminants sains, *C. perfringens* et ses toxines ont pu être mis en évidence chez 13 individus, les 5 autres étaient indemnes de clostridies. L'analyse génétique des souches de *C. perfringens* prélevées sur ces 13 ovins et caprins, révèle la présence de la toxine  $\alpha$  dans 100% des prélèvements et de la toxine  $\epsilon$  dans 15% des prélèvements (Uzal, 2004).

Une autre étude sur un effectif plus grand à l'abattoir, révèle que la toxine  $\epsilon$  est détectée chez 46% des ovins et des souches de *C. perfringens* type D ont été isolées (Daube, 1992).

*C. perfringens* est donc une bactérie commensale de l'intestin des animaux, mais elle n'est pas présente chez tous les individus. *C. perfringens* type A semble plus fréquent que le type D. Les types B et C sont plus rares.

#### 2.1.3 ECOLOGIE DIGESTIVE :

La population digestive des clostridies commensales de l'intestin est faible, estimée à moins de  $10^4$  UFC/g (Popoff, 1994). Il existe un équilibre entre les populations bactériennes. Cet équilibre dépend des interactions entre l'alimentation et les bactéries d'une part et les bactéries entre elles d'autre part.

Plusieurs mécanismes assurent l'équilibre de la flore digestive : la compétition pour le substrat, la chaîne trophique, le pH, la production de composés toxiques, les traitements antibiotiques, le péristaltisme et les modifications de la bile (Popoff, 1989).

Une rupture de l'équilibre ou la destruction de la flore intestinale libère des niches écologiques. Les bactéries à cycle court en profitent davantage, car elles prolifèrent plus vite que les autres et colonisent le milieu. Dix minutes sont nécessaires entre 2 générations de *Clostridium*. En une heure, la bactérie réalise 7 cycles. La rupture de l'équilibre de la flore digestive provoque donc une véritable explosion bactérienne, en faveur des clostridies (Philippeau *et al*, 2003).

## 2.2 CONTAMINATION:

### 2. 2. 1. Chez les nouveaux nés:

La contamination orale par un *Clostridium* toxinogène dans les premières heures de vie peut permettre une colonisation à un niveau élevé du tube digestif par celui-ci du fait de l'absence totale ou partielle des effets répresseurs de la flore digestive. La bactérie se multiplie jusqu'à  $10^9$  UFC/g. *C. perfringens* types B et C se rencontrent dans le cadre d'une entérotoxémie chez les animaux de moins de 3 jours (Niilo, 1988 ; Popoff, 1989).

Les facteurs induisant la prolifération de *C. perfringens* type C et la production de toxine sont encore peu connus. Les clostridies se développent dans l'intestin au cours d'une période de jeune ou de changement alimentaire chez l'agneau de moins de 10 jours (Popoff, 1994).

### 2. 2. 2. Chez le jeune et l'adulte:

L'analyse génétique de souches pathogènes de *C. perfringens* type A chez des veaux malades a prouvé qu'elles étaient résidentes du tube digestif, et non des souches spécifiques d'entérotoxémie, particulièrement pathogènes et venues de l'extérieur (Manteca *et al.*, 2003).

Il a été également prouvé que la simple ingestion de *Clostridium* ne permettait pas le développement de la maladie car 90% de ces micro-organismes étaient détruits dans le rumen ou la caillette, et ne peuvent atteindre le duodénum (Uzal et Kelly, 1998).

Ces deux exemples confortent l'hypothèse que le développement de l'entérotoxémie est dû à la prolifération de clostridies déjà présents dans le tractus digestif et non à la contamination brutale par des germes présents dans l'environnement des animaux. Par ailleurs il existe une contamination orale, faible et constante des animaux, par les spores de l'environnement.

Cette présence de bactéries et de toxines dans l'intestin des animaux sains se traduit par une séroconversion chez le mouton et chez la chèvre. Cette immunité naturelle n'empêche cependant pas les fortes pertes dues à l'entérotoxémie (Daube, 1992).

## 2.3.FACTEURS DE RISQUE

Les clostridies prolifèrent dans l'intestin à la faveur d'une rupture de l'équilibre de la flore intestinale. La rapidité du cycle de ces bactéries constitue un atout majeur pour coloniser le milieu. Les facteurs de risque de rupture de cet équilibre sont proches de ceux de l'acidose.

### 2.3.1. Atonie intestinale

#### 2.3.1.1. Parasitisme

L'infestation parasitaire peut provoquer une modification de la flore intestinale, une diminution du péristaltisme, une augmentation de la perméabilité intestinale et une destruction de la muqueuse. Ces altérations du tractus digestif et le ralentissement du transit favorisent la prolifération des clostridies et la pénétration des toxines dans l'organisme.

Une helminthose intestinale, hépatique ou pulmonaire et une coccidiose sont des facteurs de risque fréquents d'entérotoxémie. D'une manière générale, ils potentialisent le développement et l'action de *Clostridium* (Popoff, 1989; Uzal et Kelly, 1996).

#### 2.3.1.2. Alimentation

Les principaux facteurs de risque alimentaires sont les mêmes que ceux de l'acidose ruminale :

- Equilibre de la ration

Une alimentation riche et concentrée constitue un facteur de risque important.

Les agneaux et les chevreaux nourris avec de grands volumes de lait maternel ou allaités par une mère hautement productrice sont les candidats typiques à l'entérotoxémie.

Le déséquilibre permanent ou accidentel de la ration des adultes représente un facteur de risque à entérotoxémie. La faible fibrosité de la ration et la forte concentration d'aliments à fermentation rapide (ration acidogène) modifient la flore intestinale et favorisent le développement de *Clostridium*.

Les alimentations hyper glucidiques pourraient stimuler la toxinogénèse. Par ailleurs, des travaux menés sur la reproduction expérimentale de la maladie ont mis en évidence que son succès était lié à la présence dans l'intestin d'aliments partiellement ou non digérés. Les protéines peu ou pas dégradées favorisent la multiplication des anaérobies qui ont un équipement enzymatique puissant par rapport à la flore acidogène qui préfère les acides aminés et les oligo-peptides (Popoff, 1979).

Une ration riche en protéine est donc un facteur de risque important. Un déséquilibre de ration peut provoquer un état de chronicité. Plusieurs cas d'entérotoxémie peuvent apparaître étalés dans le temps.

- Le changement alimentaire:

Le changement brutal de la ration est un facteur de risque important. Qu'il s'agisse de la reprise alimentaire après un jeûne ou d'une modification de ration, une transition progressive est

indispensable. En effet, le déséquilibre de la flore digestive et la fragilité passagère de la paroi intestinale occasionnés par le changement alimentaire sont des facteurs de prolifération de *Clostridium*. Un exemple courant est le passage du troupeau sur une nouvelle pâture, plus luxuriante.

De même, un apport brusque et important de céréales ou de fourrage de haute qualité est une situation fréquemment à l'origine d'épisodes de maladie. Cependant des troupeaux de chèvres peuvent être nourris avec une ration riche ou peuvent supporter des changements alimentaires brutaux sans pour autant développer la maladie. Selon eux, d'autres facteurs sont nécessaires à l'apparition de la maladie (Smith et Sherman, 2002).

- Aliments contenant des anti-trypsiques:

Les rations contenant des inhibiteurs de protéases digestives (soja, luzerne...) risquent de déclencher des entérotoxémies. Ces aliments anti-trypsiques empêchent la dégradation de la toxine  $\beta$  par les enzymes digestives (Daube, 1992; Niilo, 1988).

- Aliments contaminés:

Les aliments industriels ayant subi un traitement thermique insuffisant ou stockés dans de mauvaises conditions peuvent être vecteurs de *C. perfringens*. La toxine  $\alpha$  a notamment été isolée à plusieurs reprises (une étude menée par un laboratoire sur 3 ans, recense plusieurs cas chaque année) dans des aliments pour rongeurs ou oiseaux et elle aurait été responsable d'épisodes de mort subite avec entérite. Ces granules n'induisent pas systématiquement une entérite clostridienne, mais ils constituent un facteur de risque probablement sous estimé [Greenham *et al.* 1987].

### 2.3.2. Climat

Des variations brutales du climat sont génératrices de stress et provoquent un affaiblissement de l'animal. Plusieurs cas d'entérotoxémie peuvent apparaître au sein d'un troupeau à la faveur d'une chute importante de température. L'ingestion d'eau glacée a été mentionnée comme facteur prédisposant chez les caprins (Uzal et Kelly, 1996).

### 2.3.3 Mode d'élevage

Les systèmes intensifs sont prédisposés au développement d'entérotoxémie. Le rationnement en est la principale raison. Les agneaux à l'engrais et les chèvres laitières en élevage intensif ou semi intensif sont ainsi particulièrement vulnérables (Uzal et Kelly, 1996).

## 2.4. SENSIBILITE SPECIFIQUE

La sensibilité se définit comme étant l'aptitude à exprimer cliniquement l'action d'un agent pathogène.

### 2.4.1 Prédisposition raciale

#### 2.4.2 2.4.1.1. Sensibilité digestive

L'entérotoxémie caprine se caractérise par une entéro-colite parfois associée à une toxémie. Les ovins présentent au contraire peu de signes digestifs, mais des symptômes généraux et nerveux. Par ailleurs, certaines races caprines (Angora) sont particulièrement vulnérables.

La variabilité d'expression clinique de la maladie chez les ovins et les caprins amène à supposer une différence de sensibilité digestive et systémique de ces deux espèces vis-à-vis de *C. perfringens* et en particulier de la toxine  $\epsilon$  sécrétée par *C. perfringens* type D.

Les facteurs de sensibilité aux toxines ne sont pas encore clairement établis. Plusieurs hypothèses sont émises mais aucune n'a été confirmée à ce jour (Uzal et Kelly, 1998).

- Sensibilité de la muqueuse digestive (Uzal et Kelly, 1998):

Chez les ovins, les lésions digestives sont rares et concernent préférentiellement l'intestin grêle. L'abrasion de la muqueuse duodénale et jéjunale permet la pénétration de la toxine dans l'organisme, donc des effets systémiques. Au contraire, chez les caprins, les lésions sont situées en aval, au niveau du caecum et du colon.

On pose alors l'hypothèse que si l'intestin grêle des chèvres était plus résistant aux effets des toxines, alors le risque d'intoxication sanguine diminuerait par défaut la pénétration des toxines dans l'organisme. Les effets systémiques seraient moindres. En revanche, les toxines resteraient concentrées dans le tractus intestinal, ce qui augmenterait l'exposition de la muqueuse des segments distaux. La paroi du gros intestin étant de surcroît plus sensible, subirait alors d'importantes lésions de colite et de typhlite. Des expérimentations ont été menées pour étudier les effets de la toxine  $\epsilon$  chez les ovins et les caprins, et de la toxine  $\alpha$  chez les ovins sur les différentes portions du tractus digestif [Mariano et Uzal 2005].

Les résultats n'ont pas mis en évidence une différence de sensibilité au niveau de la muqueuse intestinale quel que soit le segment et quelle soit l'espèce étudiée.

Aucune étude à ce jour n'a permis de confirmer cette hypothèse, mais elle semble très plausible. L'identification de récepteurs toxiques sur les cellules épithéliales de l'intestin grêle ou la mise en évidence de facteurs d'activation des toxines seraient utiles pour préciser cette piste.

- Durée du transit digestif (Uzal et Kelly, 1998)

Chez la chèvre adulte, le bol alimentaire séjourne 3 heures dans l'intestin grêle et 18 heures dans le colon. Le transit digestif est plus rapide chez les ovins, notamment au niveau du gros intestin. La rapidité de prolifération des clostridies dans le colon et une longue exposition à l'action des toxines pourraient expliquer l'ampleur des lésions coliques chez les caprins.

Une expérience infirme cette hypothèse : un chevreau développe une colite hémorragique et nécrotique moins de 5 heures après inoculation intra-duodénale de *C. perfringens* type D.

Par ailleurs, le ralentissement du péristaltisme chez le mouton sous l'effet d'opium et *Belladonna* ne permet pas d'obtenir des lésions coliques similaires à celle des caprins. La gravité des symptômes ne dépendrait donc pas de la vitesse de transit dans les différentes portions du tractus digestif.

- Action des enzymes digestives sur les toxines:

Une autre hypothèse propose que les toxines sont activées par des substances présentes dans le colon des chèvres. En effet, *C. perfringens* type D secrète une prototoxine qui nécessite le clivage du 49<sup>ème</sup> acide aminé pour être active, mais cette réaction est catalysée par la trypsine pancréatique et entérique au niveau du duodénum. La toxine  $\epsilon$  est alors activée dans l'intestin grêle et non dans le côlon.

Cette supposition ne peut donc pas expliquer l'inconstance des lésions digestives chez les ovins et la gravité des lésions coliques chez les caprins (Uzal et Kelly, 1998).

- Immunité acquise naturellement:

Une infection subclinique permettrait l'absorption de toxine  $\epsilon$  à dose infime mais suffisante pour stimuler le système immunitaire. Des animaux sains et sans antécédent d'entérotoxémie clinique ni de vaccination peuvent alors présenter des anticorps sériques antitoxine  $\epsilon$ . Dans certains cas, ce titre d'anticorps serait suffisant pour protéger d'une infection (0,1 UI /mL) (Uzal *et al*, 2004). Cette immunité naturelle est connue depuis longtemps chez le mouton mais elle est plus récente chez la chèvre (Daube, 1992).

- Sensibilité des cellules céphaliques

La toxine  $\epsilon$  a un tropisme élevé pour les cellules endothéliales céphaliques ovines. La dégénérescence et la mort rapide de ces cellules ont été mises en évidence *in vivo*. La toxine  $\epsilon$  provoquerait la nécrose de l'endothélium vasculaire cérébral, aboutissant à une augmentation de perméabilité des parois vasculaires et donc à la formation d'œdèmes. Chez les ovins, les signes nerveux dus à l'œdème cérébral dominent le tableau clinique. En revanche, chez les caprins, les troubles neurologiques sont beaucoup moins fréquents et les convulsions peuvent être attribuées à l'hypoxie générée par l'œdème pulmonaire. Le rôle de la toxine  $\epsilon$  sur les cellules endothéliales et sur l'encéphale chez les caprins n'est pas établi (Uzal *et al*, 1999).

L'hypothèse admise est qu'il existe un récepteur à la toxine  $\epsilon$  sur les cellules endothéliales vasculaires cérébrales ou les cellules nerveuses de l'encéphale chez les ovins mais pas chez les caprins. L'étude comparative entre cellules endothéliales (prélevées sur l'aorte) ovines et caprines révèle tout d'abord qu'aucune d'entre elles n'est altérée par la toxine  $\epsilon$ , même à forte concentration. La viabilité est estimée à 90%. Au contraire, les cellules MDCK sont détruites progressivement par le même traitement. L'ajout de sérum neutralisant antitoxine  $\epsilon$  permet la survie des cellules MDCK.



L'existence d'un récepteur à la toxine  $\epsilon$  est prouvée pour les cellules MDCK. Alors qu'elles pouvaient servir de modèle applicable aux cellules de l'encéphale de mouton, l'expérience montre que les cellules endothéliales étudiées sont dépourvues de récepteur à toxine  $\epsilon$  tant chez les ovins que chez les caprins (Uzal *et al*, 1999).

L'hypothèse n'a pas été totalement rejetée car l'étude était menée sur des cellules prélevées sur l'aorte et non sur des cellules endothéliales de l'encéphale, qui présentent de nombreuses particularités par rapport aux cellules endothéliales systémiques. Le doute persiste quant à la présence de récepteurs spécifiques à la toxine  $\epsilon$  sur les cellules endothéliales de la barrière hémato-méningée. L'étude demeure d'autant plus difficile que la toxine  $\epsilon$  seule reste inactive sur les cellules *in vitro*. L'absence d'éléments du sérum ou d'interaction avec la paroi vasculaire peut être aussi déterminante quant à l'échec de l'expérience (Uzal *et al*, 1999).

## 2.5. Age

L'entérotoxémie de types B et C atteint surtout les nouveau-nés dans leurs premiers jours de vie. La toxine  $\beta 1$  étant inactivée par la trypsine digestive, elle n'agit dans l'intestin du jeune, chez qui le pool enzymatique est encore immature donc incomplet. Par ailleurs, le colostrum contient des anti-trypsiques. Il favorise donc l'action de la toxine  $\beta 1$  (Van Metre *et al*, 2000). Les jeunes issus d'une mère vaccinée pourraient être protégés. Mais l'insuffisance colostrale ou les portées nombreuses sont des facteurs de risque non négligeables (Dray, 2004). Chez les animaux adultes, les épisodes d'entérotoxémie sont plutôt ponctuels et sont souvent provoqués par un passage brutal d'une ration pauvre en protéines à une ration plus riche (Niilo, 1988 ; Daube, 1992).

La plupart des études menées pour tenter de comprendre la variabilité d'expression clinique de l'entérotoxémie chez les ovins et les caprins portent sur la toxine  $\epsilon$ , donc sur l'entérotoxémie type

D. La prédominance des lésions digestives dans l'entérotoxémie caprine n'est pas encore expliquée. Mais l'hypothèse la plus plausible porte sur une relative résistance de la muqueuse de l'intestin grêle aux effets de la toxine  $\epsilon$ , empêchant son entrée dans l'organisme et s'accumulant dans les parties caecale et colique. Les chèvres présentent donc des lésions digestives de typhlite et de colite alors que les ovins présentent plutôt des symptômes systémiques. La prédominance des signes nerveux chez les ovins n'est pas expliquée non plus. Les recherches portent essentiellement sur le récepteur de la toxine  $\epsilon$  au niveau des cellules endothéliales cérébrales. Mais les modalités de reconnaissance entre la toxine  $\epsilon$  et son récepteur ainsi que l'éventuelle absence de ce récepteur chez les caprins sont 2 questions qui restent en suspens. Le jeune âge est un facteur de sensibilité aux effets de la toxine  $\beta 1$ . Un pool enzymatique immature dépourvu de trypsine favorise le développement d'entérotoxémie types

B et C (Niilo, 1988 ; Daube, 1992).

Les différences potentielles d'activité de la toxine  $\alpha$  d'une espèce à l'autre, ne font le sujet d'aucune étude. Son rôle dans la pathogénie est jugé secondaire car elle n'a qu'une activité restreinte au niveau de la paroi digestive des ovins (Niilo, 1988 ; Daube, 1992).

# Chapitre 1

## 1. Etude clinique des entérotoxémies (selon une classification toxinotypique)

Chez les ovins, les entérotoxémies touchent essentiellement les agneaux à l'engrais. La forme caprine se développe plus souvent chez l'adulte en production. Selon la nouvelle classification de *C. perfringens*, les catégories 1, 2, 3 et 4 sont responsables d'entérotoxémie chez les petits ruminants. Le type 5, *C. perfringens* type A entérotoxigène n'intervient que très peu. Il a été mis en évidence chez des ovins, mais son implication dans la maladie n'est pas confirmée (Daube, 1992; Songer, 1998).

## 2. SYMPTOMES

### 2.1 Entérotoxémie à *C. perfringens* type A (maladie de l'agneau jaune) :

Le toxinotype A ne produit que la toxine  $\alpha$  (latourl, 2004). Ce toxinotype provoque une maladie désignée sous le nom de la maladie de l'agneau jaune chez les ovins (Yellow Lamb Disease). Des cas similaires ont été répertoriés chez les bovins et les caprins.

L'action hémolytique de la toxine dans la circulation sanguine est à l'origine des symptômes suivants: hyperthermie (41°C), abattement intense, pâleur des muqueuses, ictère, hémoglobinurie, dyspnée et un état de choc entraînant la mort de l'individu environ 12h après l'apparition des signes cliniques (photo). Mais quelques animaux traînent plusieurs jours (Trevenec, 2007). Ces signes sont dus à une hémolyse intravasculaire, des lésions des capillaires et une agrégation plaquettaire (sylvain, 2007)

### 2.2 Entérotoxémie à *C. perfringens* type B (dysenterie de l'agneau).

C'est un épisode aigu de diarrhée le plus souvent fatal, qui se déclare chez les agneaux de 1 à 15 jours. Dans les cas les moins foudroyants on observe une anorexie, un abattement, un décubitus et une diarrhée sanguinolente en phase terminale. Une phase de coma ou de convulsions est suivie du décès de l'animal (Popoff, 1994). Cette affection est à distinguer des autres causes de diarrhée néonatale de l'agneau : colibacillose, cryptosporidiose, virose digestive (coronavirus et rotavirus), salmonellose. Le diagnostic de l'entérotoxémie de type B dépend des observations *post mortem*. Les autres hypothèses diagnostiques peuvent être exclues par examen coprologique (test ELISA rapide) (Sargisson, 2004). Une forme chronique a été décrite chez les agneaux plus âgés, caractérisée par des douleurs abdominales sans diarrhée (Songer, 1998).

Chez le mouton et la chèvre adulte, *C. perfringens* type B provoque une entérite hémorragique probablement due aux effets de la toxine  $\epsilon$  (Daube, 1992; Songer, 1998).

### 2.3 Entérototoxicité à *C. perfringens* type C (entérite hémorragique de l'agneau, (struck disease) :

C'est une entérite hémorragique et nécrotique néonatale de l'agneau, de moins de 3 jours. L'espèce caprine n'est *a priori* pas concernée malgré quelques suspicions chez le chevreau (Van Mètre *et al*, 2000). Par ailleurs, ce type de *C. perfringens* se rencontre chez plusieurs espèces animales, telles que les porcins, les volailles, les bovins, les équidés et l'homme.

Les animaux atteints sont d'abord apathiques et déprimés. Des diarrhées blanchâtres puis foncées car hémorragiques apparaissent. Chez l'agneau, la maladie ressemble à une entérototoxicité de type B, avec des signes nerveux en phase terminale, témoignant de la pénétration de la toxine dans l'organisme. On observe couramment une ataxie et parfois une rigidité musculaire et un opisthotonos ( Niilo, 1988 ;Popoff, 1989). La mise en évidence de la méningite, de la septicémie et de l'hypoglycémie est indispensable pour établir le diagnostic différentiel dans les cas où les symptômes digestifs sont frustrés (Van Mètre *et al*, 2000).

Classiquement, la maladie dure quelques jours et la mortalité est importante après une phase comateuse entrecoupée de convulsions. En cas de diarrhée profuse, la mort survient en quelques heures. Parfois le déroulement peut être si aigu que l'animal meurt avant de présenter les signes de diarrhée.

Le diagnostic différentiel est celui des diarrhées néonatales de l'agneau. Dans les rares cas d'agneaux de plus de 15 jours, on distingue aussi cette forme d'entérototoxicité d'une coccidiose (Popoff, 1994 ; Van Mètre *et al*, 2000 et Ferrer *et al*, 2002). Quelques cas anecdotiques ont été diagnostiqués chez des jeunes ovins adultes entre 6 et 24 mois dans les pays anglo-saxons. La maladie est alors appelée (struck disease), qui signifie (bloqué). Le tableau clinique ressemble à celui de l'entérototoxicité de type D : mortalité brutale, abattement profond, convulsions, coma et mort (Popoff 1989 et 1994).

### 2.4 Entérototoxicité à *C. perfringens* type D (maladie du rein pulpeux) :

Cette affection se caractérise par la mort subite d'un ou plusieurs individus. Elle concerne aussi bien les ovins que les caprins, de tout âge. En période néonatale de l'agneau, l'entérototoxicité de type C est plus fréquente.

Les signes cliniques sont variables d'une espèce à l'autre. Cette différence est probablement due à une sensibilité spécifique de chaque espèce. Les réelles causes de cette variabilité sont encore peu connues (Van Mètre *et al*, 2000).

#### 2.4.1 Entérototoxicité de type D des ovins :

Les symptômes nerveux dominent le tableau clinique : ataxie précoce, diminution des réflexes, puis léthargie, décubitus latéral, pédalage, convulsions et opisthotonos en fin d'évolution. Le

réflexe pupillaire est en général conservé, mais il y a disparition du clignement à la menace, ce qui caractérise une cécité. Une hyperesthésie et un nystagmus peuvent être observés de manière inconstante. La dyspnée est un symptôme récurrent et précoce. La diarrhée reste rare, inconstante et d'intensité variable. Certains auteurs distinguent la forme nerveuse, dominée par une ataxie et une hyperexcitabilité, de la forme comateuse (Van Mètre *et al*, 2000 ; Uzal, 2004).

L'injection intra-duodénale de *C. perfringens* type D sur des agneaux de 12 semaines provoque chez 100% des cas : léthargie, somnolence, décubitus latéral puis pédalage précédant la mort. Les selles sont parfois ramollies, mais ce signe est inconstant (Blackwell *et al*, 1991).

#### 2.4.2. Entérotoxémie de type D des caprins

Le tableau clinique est marqué par des signes digestifs aigus : diarrhée et douleurs abdominales. On distingue 3 formes d'évolution de la maladie.

##### a. Forme suraigue

Une hyperthermie à 40,5°C marque souvent le début de la maladie. Les animaux présentent de fortes douleurs abdominales se traduisant par une distension abdominale, des coliques et des bêlements plaintifs. La diarrhée est très liquide, mucoïde, avec des caillots de sang, des débris de muqueuse et de la fibrine. En fin d'évolution l'animal est couché, en état de choc sévère, parfois en opisthotonos et présente une tachypnée, une salivation intense et des convulsions. La mort survient moins de 24 heures après l'apparition des symptômes (Chartier, 2002 ; Uzalet Kelly, 1996 et Van Mètre *et al*, 2000)

##### b. Forme aigue

C'est la forme d'entérotoxémie la plus fréquente chez l'adulte, même *à priori* bien vacciné (Chartier, 2002). Les symptômes sont identiques à la forme suraigue mais la maladie évolue sur 2 ou 4 jours. La diarrhée fibrino-hémorragique domine toujours le tableau clinique. Des complications consécutives aux pertes liquidiennes peuvent apparaître : acidose métabolique et déshydratation intense. Un traitement précoce peut alors être mis en place. L'administration de sérum antitoxine  $\epsilon$  aide d'une part à la guérison et d'autre part à confirmer le diagnostic, si l'animal répond favorablement à ce traitement (Uzal 2004, Van Mètre *et al*, 2000).

L'infusion intra-duodénale de *C. perfringens* type D chez des chevreaux âgés de 6 semaines, induit une distension abdominale et des diarrhées dans 50% des cas, un décubitus, léthargie et un coma dans 50% des cas sans autre signe clinique (Blackwell *et al*, 1991).

##### c. Forme chronique

Cette forme est beaucoup plus rare que les précédentes. L'évolution se fait sur plusieurs semaines ou plusieurs mois. Les symptômes sont frustrés et la maladie est difficile à diagnostiquer. Les signes d'appel sont : amaigrissement, diarrhées intermittentes et chute de production voire agalactie

totale. La chèvre est faible et déprimée. L'animal peut guérir mais l'issue est le plus souvent fatale (Van Mètre *et al*, 2000).

Tableau06: Etude clinique de l'entérotoxémie type D chez les ovins et les caprins (Blackwell *et al*, 1991).

Symptômes décrits dans la bibliographie	Fréquence chez les caprins	Fréquence chez les ovins
<b>Mort subite</b>		
<input type="checkbox"/> En quelques heures	++	++
<input type="checkbox"/> En 2-4 jours	+++	-
<input type="checkbox"/> Chronicité	+	-
<b>Symptômes digestifs</b>		
<input type="checkbox"/> Distension abdominale	++	-
<input type="checkbox"/> Ramollissement des selles	+	+
<input type="checkbox"/> Diarrhée profuse fibrino-hémorragique	+++	-/+
<input type="checkbox"/> Douleur, bêlements plaintifs	++	-
<b>Symptômes nerveux</b>		
<input type="checkbox"/> Ataxie	-	+
<input type="checkbox"/> Léthargie, coma, décubitus latéral	+	++
<input type="checkbox"/> Opisthotonos	-/+	++
<input type="checkbox"/> Pédalage en fin d'évolution	+	++

++Fréquent +AssezFréquent -/+ Variabl - Non décrit

## 2.5 Entérotoxémie à *C.perfringens* E

C'est une forme extrêmement peu fréquente de la maladie, qui sévit chez l'agneau. Très rarement observée, on ne dispose que de quelques données, peu précises. Le tableau clinique est classique : mort subite, accompagnée d'une diarrhée profuse (Ferrer *et al*, 2002 ; Songer, 1998).

## 2.6 Entérotoxémie à *C.sordellii*

*C. sordellii* atteint les ovins et les caprins de tout âge, les agneaux sont plus fréquemment touchés (Popoff, 1989). Cependant il est rarement isolé, et peu de cas sont décrits. Par ailleurs, sa pathogénicité est contestée car les souches isolées chez des animaux entérotoxémiques ne semblent pas

être virulentes. Il serait responsable de mort subite. Les signes cliniques rapportés sont principalement des signes digestifs d'entérite et d'abomasite, et des signes de toxémie (Popoff, 1989).

## 2.7 Entérotoxémie à *C. septicum* (Braxy, Bradsot ou oedème malin)

Cette affection est rare et principalement décrite dans les pays anglo-saxons. Elle s'observe essentiellement chez les ovins entre 6 et 18 mois, mais peut également atteindre les caprins. Les saisons de prédilection sont l'automne et l'hiver, car les animaux sont parfois contraints d'ingérer de l'herbe gelée.

Cette maladie se traduit par une mort subite. Dans les cas les moins sévères, les animaux malades sont anorexiques et très abattus. Les signes cliniques rapportés sont des douleurs abdominales, de l'incoordination motrice et faiblesse musculaire. La température rectale atteint 41-42°C. Un ballonnement abdominal est parfois observé (Popoff, 1994).

L'entérotoxémie provoque une mort subite chez les ovins et les caprins. Dans le cas des formes les plus foudroyantes, l'animal meurt en quelques heures seulement. L'entérotoxémie ovine présente une plus forte variabilité clinique, qui dépend de l'agent étiologique en cause: syndrome hémolytique dans le cas de la maladie de l'agneau jaune, simple entérite foudroyante dans le cas d'une infection à *C. perfringens* type C ou troubles nerveux dans le cas d'une entérotoxémie de type D. Au contraire, la forme caprine se manifeste principalement par des signes digestifs, quel que soit l'agent étiologique ou l'âge de l'animal atteint.

L'entérotoxémie de type D est la plus décrite. Deux catégories de symptômes dominent le tableau clinique. Les symptômes digestifs (diarrhée hémorragique, distension abdominale, douleurs) sont présents à la fois chez les ovins et les caprins avec une plus grande fréquence chez les chèvres, qui parfois ne manifestent aucun autre symptôme. Les symptômes nerveux (ataxie, pédalage, opisthotonos, coma) sont également observés dans les 2 espèces mais dominent le tableau clinique de l'entérotoxémie ovine. Dans l'espèce caprine, on considère que les quelques signes nerveux observés sont dus à l'anoxie cérébrale. Par ailleurs, les caprins peuvent développer une forme chronique, tandis que les ovins sont touchés exclusivement par des formes aiguës.



### 3. Diagnostic des entérotoxémies

Les entérotoxémies sont à l'origine de la grande majorité des cas de mort subite et il est difficile d'effectuer un diagnostic clinique en raison de la rapidité de leur évolution (Latour, 2004). Le diagnostic des entérotoxémies repose sur des données épidémiologiques, cliniques et lésionnelles. Sur le terrain, à partir de ces données il est possible d'établir un diagnostic de forte suspicion d'entérotoxémie mais le diagnostic de certitude repose sur des analyses de laboratoire (Sylvain, 2007).

#### 3.1. Bases épidémiologiques:

Les critères épidémiologiques sont nécessaires pour orienter le diagnostic vers un cas d'entérotoxémie. Ceux-ci, incluant les facteurs de risques, prédisposent l'animal à une prolifération des clostridies dans l'intestin qui synthétisent des toxines dont leurs actions mènent vers une mort subite de l'animal (Sylvain, 2007).

L'entérotoxémie n'est pas une maladie contagieuse. Elle peut manifester au sein d'un élevage sous forme de cas sporadique voire enzootique en affectant jusqu'à 5 à 30% du troupeau. L'apparition de plusieurs cas au sein d'un élevage peut s'expliquer par l'existence de même facteur de risque. Parmi la totalité des facteurs énoncés, l'alimentation et les conduites d'élevage sont les facteurs les plus importants à prendre en considération dans le but d'établir un diagnostic de suspicion d'entérotoxémie.

Les bases épidémiologiques sont nécessaires pour orienter le diagnostic vers une suspicion d'entérotoxémie mais à partir de ces données il faut intégrer les bases cliniques et lésionnelles. (Sylvain, 2007).

#### 3.2. Bases cliniques:

Les entérotoxémies se caractérisent par une mort subite parfois précédée pendant quelques heures de troubles diarrhéiques, convulsifs ou hémolytiques. D'un point de vue didactique, nous pouvons distinguer différentes formes cliniques même si la plus fréquente est la mort subite (Sylvain, 2007). Les signes de suspicion tiennent à l'apparition d'une mort brutale de sujets en très bon état au pâturage ou à l'étable. Il faut aussi tenir compte de la présence de facteurs de risque tel que le stress, le changement climatique ou le changement alimentaire brutal.

##### 3.2.1. Forme clinique suraigüe

###### a. Mort subite:

La forme suraigüe se manifeste par une mort subite. Ce sont souvent les animaux sains, en très bon état général, qui se trouvent morts dans un délai de huit heures sans aucun signe clinique précurseur (photo) (Sylvain, 2007). On peut observer:

- Une putréfaction rapide du cadavre avec forte météorisation.
- Présence possible de sérosités sanguinolentes spumeuses au niveau des naseaux du cadavre.
- Un ramollissement des fèces, voire de la diarrhée.

Diagnostic différentiel:

Les morts subites sont des accidents fréquents chez les ruminants et il est important de prendre en considération le diagnostic différentiel de cette mort (tableau 07) . En effet, différentes maladies peuvent être suspectées lors de la mort subite d'un ruminant au pré au printemps, et parmi celles-ci l'entérotoxémie. Le diagnostic différentiel inclut les fulgurations, l'électrocution, les météorisations gazeuses ou spumeuses aiguës, les infections cutanées, les affections respiratoires (pneumonie,...), la thrombose de la veine cave postérieure, les déficiences cardiaques, les intoxications végétales, les affections métaboliques (tétanie d'herbage, l'hypocalcémie, l'alcalose suraiguë, l'acidose lactique aiguë ainsi que la carence en vitamine B1...)(Sylvain, 2007; Latour, 2004)

Tableau 07 : Diagnostic différentiel des différentes causes de mort subite chez les ruminants (Sylvain, 2007).

Origine de la mort subite	Différentes maladies	Critères de diagnostic
METABOLIQUE	Indigestion gazeuses ou spumeuses aigue	Météorisation (distension du creux du flanc gauche puis droit). Accumulation de gaz ou mousse dans le rumen œsophage congestionné en partie cervicale et exsangue en partie thoracique
	Tétanie d'herbage ou hypomagnésiémie	A la mise à l'herbe au printemps, en automne Stress thermique Dosage du magnésium sur LCR dans les 2H après la mort
	Toxémie de gestation	Brebis grasse en fin de gestation multiple (double ou triple)
	Myopathie-dyspnée	Dégénérescence musculaire (carence vitamine E et sélénium), atteinte du myocarde d'aspect très pâle avec stries blanchâtres (dépôt de calcium)
	Acidose lactique aigue	Ingestion massive de glucides fermentescibles Contenu ruminal d'odeur aigrelette et pH acide < 6
	Intoxication cuivre	Cuivre > 400 ppm Ictère, hémorragie

	Nécrose du cortex cérébral	Crises convulsives et absence d'hyperthermie Au sevrage
PHYSIQUE	Fulguration, électrocution, coup de chaleur	Fulguration: cavité buccale avec aliments, traces de brûlure linéaires ou étoilées, données météorologiques Réseau électrique défectueux
INTOXICATIONS	Végétaux toxiques (if, œnanthe, galéga, gland, crucifère)	If: circonstances, coliques, bradycardie, tremblement et coma
		œnanthe: circonstance, abattement, hypersalivation, coliques, convulsions, paralysie des membres postérieurs
		Gland: circonstance, anorexie, inrumination, constipation puis diarrhée noirâtre et nauséabonde, anurie, convulsion et coma
		Galéga: œdème pulmonaire, Hydrothorax
		Organophosphorés
	Intoxication par azote non protéique	Urée:500g Diarrhée, ballonnement, grincement des dents, convulsions, coma, ph ruminal 7-8
VASCULAIRES	Hémorragies	Muqueuses pâles Volume de sang collecté dans la lumière et paroi de l'organe Rupture utérine
	Thrombose de la veine cave	Thrombus à l'autopsie, hémoptysies, ascite

	Torsion ou volvulus de la caillette	Météorisation de la caillette Etat de choc
MECANIQUE	Obstruction de l'œsophage	Corps étranger dans l'œsophage Masses musculaires thoracique et cervicale, nœuds lymphatiques de la tête congestionnés et hémorragiques
	Ulcère de la caillette	Péritonite avec perforation de la caillette
TOXI-INFECTION	Mammite suraigue (choc endotoxinique: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>S.uberis</i> , <i>S.aureus</i> )	Choc endotoxinique Muqueuses congestionnées, foie toxi-infectieux)
	TOXI-INFECTIONS gangréneuses à points de départ cutané, conjonctif ou musculaire ( <i>C.sordelli</i> , <i>C.septicum</i> , <i>C.novyi B</i> )	
	TETANOS ( <i>Clostridium tétani</i> )	Plaie ou effraction tissulaire, paralysie spastique
	Septicémie à <i>E.coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>L.monocytogenes</i>	Choc septicémique: congestion, hémorragies multifocales, déshydratation Listériose: Méningo-encéphalite, convulsions, paralysie, bactériologie

### 3. 2. 2. Forme aigue:

Cette forme clinique est caractérisée par l'apparition brutale de symptômes souvent généraux évoluant rapidement vers la mort. L'entérotoxémie s'exprime par des signes cliniques majeurs tels que symptômes diarrhéiques, hémolytiques et convulsifs et à côté de ces symptômes dominants, apparaissent des symptômes mineurs inconstants (Sylvain, 2007).

### 1. Symptômes généraux:

Chez l'agneau, la maladie est de court durée souvent inférieure à 2 heures et jamais supérieure à 12 heures (Sylvain, 2007). Dans les troupeaux bien suivis, le premier signe peut être la mollesse, l'abattement, les mâchonnements, les mouvements de la face et manque d'intérêt pour la nourriture (chez l'agneau l'arrêt de tétée) et les cas aigus s'extériorisent peu, avec de rejet d'écume par la bouche et d'une mort brutale (Sylvain, 2007).

Les sujets qui résistent quelques heures ont une diarrhée verte, pâteuse, ils titubent, restent au sol en décubitus latéral (Sylvain, 2007). Leur température reste normale mais elle peut monter (BLOOD, médecine vétérinaire) dont peut se traduire par une hyperthermie (41 à 42°C) (Sylvain, 2007) et la mort survient généralement après une courte période de coma (BLOOD, médecine vétérinaire)

Le mouton adulte résiste plus longtemps, jusqu'à 24 heures. Il se laisse distancer par le troupeau, il chancelle et tombe sur genoux, ses mâchoires claquent, il salive et respire irrégulièrement et sans profondeur. Il peut y avoir de la météorisation vers la fin (BLOOD, médecine vétérinaire)

### 2. Symptômes digestifs:

Le syndrome diarrhéique est typique de l'entérotoxémie et souvent présent en fin d'évolution clinique. Cette diarrhée, le souvent hémorragique, peut être fétide, bulleuse et de couleur blanche, jaune ou brune (Sylvain, 2007).

Le syndrome dysentérique de l'agneau apparaît habituellement sur des sujets de 2 semaines; on note une grande douleur abdominale avec émission de fèces liquides et brunes, renfermant du sang. (BLOOD, médecine vétérinaire)

La diarrhée est signe important chez la chèvre, les douleurs abdominales sont vives, il y a de la dysenterie et la mort en 4 à 36 heures, parfois des dysenteries avec des fausses membranes dans les excréments (BLOOD, médecine vétérinaire).

Des études ont relaté l'existence de douleur abdominale, de diarrhées hémorragiques sur des agneaux atteints d'entérotoxémie. Les animaux présentent des coliques intenses séparées de phases de rémission; les animaux se plaignent, se débattent et se tapent sur l'abdomen (Sylvain, 2007).

### 3. Symptômes nerveux:

Les crises convulsives sont souvent présentes dans l'expression des formes aiguës et dominant le tableau clinique (Sylvain, 2007) dont la mort peut survient après une crise convulsive (BLOOD, médecine vétérinaire) et les symptômes se manifestent par des grincements de dents, du pédalage, du ptyalisme, des contractions des muscles notamment ceux de l'encolure, une hyperesthésie, des pertes de connaissances et des convulsions intermittentes tonico-cloniques (Sylvain,

2007).

L'animal se tient souvent à l'écart du troupeau, en opisthotonos. Une cécité, un nystagmus intermittent et des oscillations horizontales des yeux peuvent être observés (Sylvain, 2007).

L'association des signes cliniques digestifs (diarrhée), nerveux (crises convulsives), hémolytiques et d'une évolution fatale extrêmement rapide font partie des critères cliniques orientant le diagnostic vers une suspicion d'entérotoxémie. Néanmoins, les manifestations cliniques conduisant à un diagnostic d'entérotoxémie sont assez diffuses en dehors de l'évolution brutale vers la mort (Sylvain, 2007).

Ce diagnostic repose essentiellement sur un diagnostic d'exclusion des différents pathologiques responsables de mort subite. Sur le terrain, ces manifestations cliniques sont rarement observées par le praticien, ce dernier a souvent recours à une autopsie qui peut lui fournir de précieux renseignements. (Sylvain, 2007).

#### 4. Lésions

En raison de l'évolution rapide et souvent mortelle de la maladie, l'étude nécropsique est une aide diagnostique importante, d'une part par l'observation des lésions et d'autre part par les prélèvements qu'elle permet. L'autopsie est un examen courant, facilité par l'évolution rapide et mortelle de la maladie. Le tropisme de *C. perfringens* et de ses toxines est large. De nombreux organes sont affectés, tant chez les caprins que chez les ovins.

### 4. ETUDE MACROSCOPIQUE

#### 4.1 Entérotoxémie de type A (maladie de l'agneau jaune)

L'agneau est ictérique : muqueuses et séreuses jaunes. L'ensemble des organes est teinté de jaune. Le foie est hypertrophié, pâle et friable. La rate est hypertrophiée et oedématisée. Les reins sont légèrement enflammés : hypertrophiés et coloration rouge marron (Ferrer *et al*, 2002). Un calque de la muqueuse intestinale sur cadavre frais révèle de très nombreuses bactéries GRAM positif (Van Mètre *et al*, 2000).

L'entérotoxémie de type A du chevreau présente des lésions en relation avec un tableau clinique très différent de celui de la maladie de l'agneau jaune. La carcasse témoigne d'un bon état général, sans lésions externe et le rectum contient des fèces moulées. Un épanchement séro-hémorragique (500mL) remplit la cavité abdominale. Les anses intestinales sont congestionnées, et la partie proximale semble moins lésée que la partie distale. Les nœuds lymphatiques mésentériques sont hypertrophiés (Dray, 2004).

Les formes ovine et caprine chez l'adulte ne sont pas décrites.

## 4.2 Entérotoxémie de type B

La muqueuse intestinale est particulièrement délabrée : congestion, hémorragie, ulcères nécrotiques. Les lésions systémiques liées à la toxine  $\epsilon$  sont identiques à celles rencontrées dans les autres entérotoxémies (Popoff, 1994). Ces lésions d'entérite hémorragique se rencontrent chez les ovins et les caprins (Songer, 1998).

## 4.3 Entérotoxémie de type C

La carcasse est souillée par les traces de diarrhée blanchâtre ou sanguinolente s'étendant jusqu'aux jarrets. La carcasse est congestionnée et on observe des épanchements sérohémorragiques dans les cavités péritonéale, pleurale et péricardique.

Le tableau lésionnel est dominé par une entérite hémorragique sévère, et parfois des ulcérations localisées au jéjunum et à l'iléon. L'ensemble de l'intestin grêle peut être concerné. La caillette présente parfois des tracs de sang digéré. Le contenu intestinal d'abord couleur mastic, révèle ensuite la présence de sang, de nombreux débris de muqueuse et des placards de fibrine. Un rein pulpeux peut être observé (Ferrer *et al*, 2002).

## 4.4 Entérotoxémie de type D

Les animaux présentant peu de signes cliniques sont en général dépourvus de lésions macroscopiques [Uzal et Kelly 1998 ; Van Mètre *et al*, 2000 et Uza,1, 2004).

### a. Forme ovine

La carcasse est gonflée si l'autopsie n'est pas immédiate. L'état d'embonpoint est bon, la carcasse présente souvent des réserves adipeuses importantes. La carcasse est marquée par une congestion généralisée. Des pétéchies et des ecchymoses recouvrent les séreuses.

Les cavités de l'organisme sont remplies d'un liquide d'épanchement séreux ou sérohémorragique, parfois gélatineux à cause de la fibrine. L'épanchement péricardique est un signe indicateur d'entérotoxémie. Il est de couleur jaune paillé et coagulé à l'air libre (Blackwell *et al*, 1991 Popoff, 1994 ; Ferrer *et al*, 2002 et Uzal, 2004).

Les organes thoraciques et abdominaux sont congestionnés :

- Cœur: des pétéchies voire une hémorragie peuvent être mises en évidence au niveau de l'endocarde et du myocarde. Un épanchement péricardique est souvent constaté, avec des flocculats d'albumine.
- Poumon: l'œdème pulmonaire sévère est un signe fréquent. Les poumons sont rouges, mouillés, lourds et collabés. Le septum interlobaire est rempli de liquide.
- Nœuds lymphatiques: Ils sont hypertrophiés, en particulier les nœuds lymphatiques mésentériques.



- Tractus digestif: Il est le plus souvent intact, le rumen est plein et peut témoigner d'une alimentation riche, ou déséquilibrée. le contenu abomasal, iléal et colique, la paroi est parfois hyperhémiee. le jéjunum est le segment le plus lésé . On y observe une entérite hémorragique et le contenu est sanguinolent. **Photo N°4**

- Foie: la vésicule biliaire peut être dilatée a cause de la rétention biliaire provoquée par l'iléus paralytique. On observe parfois une hépatomégalie, une congestion sévère ou des lésions hémorragiques (**photoN°7**)

- Rein: Il subit une dégénérescence *post mortem* particulière .L'autolyse rapide est un bon indicateur de la présence de clostridies. Le rein se colore en rouge foncé presque noir et risque de se désagréger au moindre contact : il est pulpeux, d'où l'appellation maladie du rein pulpeux. Ce paramètre est très significatif d'entérotoxémie type D chez les ovins et constitue une aide diagnostique précieuse. Deux bémols nuancent cette interprétation : les animaux morts depuis plusieurs heures sont déjà fortement autolysés, il s'agit de ne pas confondre le rein pulpeux avec une autolyse normale ; ce critère n'est pas pathognomonique.

- Encéphale: la plupart des lésions cérébrales ne sont pas visibles macroscopiquement. Un œdème et des plages de nécrose symétriques et bilatérales sont éventuellement visibles.

- Forme caprine :

L'animal présente également un bon état corporel sauf en cas de forme chronique, ou l'animal est amaigri. La carcasse révèle parfois une absence totale de lésions, ou des lésions localisées uniquement au gros intestin (Blackwell *et al*, 1991 ; Popoff, 1994 ; Ferrer *et al*, 2002 et Uzal, 2004) .

- Tractus digestif:

Les lésions digestives sont prédominantes .La caillette et l'intestin grêle sont rarement atteints. S'ils le sont la muqueuse est congestionnée et hémorragique et la lumière intestinale est encombrée de fibrine.

Le tableau nécropsique est dominé par une colite et une typhlite fibrino-hémorragiques, accompagnées d'un œdème du mésentère adjacent. La séreuse est fortement oedématiée, congestionnée et hyperhémiee. Des portions de la muqueuse sont nécrosées ou ulcérées et recouvertes de pseudo-membranes blanches. La lumière du tractus digestif contient des débris de muqueuse, du sang et de la fibrine.

- Encéphale:

Lorsqu'un prélèvement d'encéphale est pratiqué, on observe rarement des lésions macroscopiques cérébrales chez les caprins, contrairement aux ovins.

- Autres organes:

De la même manière que chez les ovins, d'autres organes sont congestionnés et oedématisés. L'oedème pulmonaire est une lésion également courante.

Le rein pulpeux n'est pas caractéristique et est moins significatif que chez les ovins. Le rein pulpeux n'apparaît pas si l'autopsie a lieu immédiatement après la mort.

Les lésions provoquées par *C. perfringens* type D chez les ovins et les caprins sont en accord avec les principaux symptômes qui dominent le tableau clinique d'entérotoxémie dans chacune de ces espèces. La principale différence est le degré de lésion du tractus gastro-intestinal. Les caprins présentent des lésions essentiellement et parfois exclusivement abdominales et digestives, avec une prédominance dans les parties distales de l'intestin. Les ovins présentent plutôt des altérations généralisées liées à la toxémie et les lésions digestives ne sont pas systématiques.

Une autopsie précise permet d'orienter sérieusement le diagnostic et suffit souvent en pratique.

#### 4. 5. Entérotoxémie à *C. sordellii*

Le tableau nécropsique de l'entérotoxémie à *C. sordellii* est varié, surtout chez les adultes. La bibliographie ne détaille pas d'autopsie réalisée sur l'espèce caprine (Lewis et Naylor, 1998).

##### a. Agneaux de 3-10 semaines:

Un oedème sous cutané peut être observé. La cavité abdominale subit une dilatation modérée, les organes viscéraux et les muscles sont colorés du rose pâle voire blanc au rouge vif (congestion sévère). Les nœuds lymphatiques abdominaux sont hypertrophiés et parfois hémorragiques. Les vaisseaux sanguins sont congestionnés. Aucun épanchement n'est pourtant observé. L'abomasum est l'organe le plus touché : il est dilaté et déplacé distalement au processus xiphoïde. La séreuse est gris clair, et présente des lésions d'œdème ou d'emphysème. La muqueuse est fortement congestionnée, surtout au niveau des replis pariétaux. Les reins présentent quelques signes d'autolyse. La cavité thoracique, l'œsophage et la bouche sont intacts.

##### b. Agneaux de 4-6 mois:

A cet âge, les lésions liées à la toxémie prédominent : congestion et hémorragie des muscles, nœuds lymphatiques, vaisseaux sanguins. Quelques cas d'œdème sous cutané sont décrits. La cavité abdominale est remplie d'un liquide d'épanchement séro-hémorragique. Les reins subissent une autolyse précoce et le foie est hypertrophié. L'abomasum reste en position normale, mais la muqueuse est fortement congestionnée et ulcérée. Les autres segments du tractus digestif sont normaux, avec parfois une météorisation du caecum ou quelques hémorragies de la muqueuse.

La cavité thoracique présente dans la moitié des cas des pétéchies et hémorragies principalement sur le thymus et le péricarde.

c. Adulte:

Le tableau lésionnel est varié. On observe une autolyse précoce des carcasses. Certaines présentent une forte inflammation : congestion intense généralisée, œdème sous cutané, péritonite avec épanchement abdominal d'environ 1-2L de liquide fibrino-hémorragique. La caillette est ulcérée sur la grande courbure, mais l'abomasite n'est pas systématique. Quelques portions intestinales peuvent être congestionnées : jéjunum distal, iléon proximal. Le caecum est parfois tympanique. Le rein subit une autolyse précoce.

#### 4. 6. Entérotaxémie à *C. septicum*:

L'autopsie des ovins révèle une inflammation aiguë de la caillette. La muqueuse et la sous muqueuse abomasale sont oedématisées et hémorragiques. Des ulcérations sont parfois décelées. Les anses intestinales sont souvent distendues par les gaz. Des épanchements séreux sont parfois visibles dans les cavités abdominales, thoraciques et péricardiques. Les séreuses (mésentère, épicarde, endocarde, plèvres...) présentent des pétéchies (Popoff, 1994).

Le nombre de cas extrêmement faible d'entérotaxémie à *C. septicum* chez les caprins explique pourquoi peu de publications ont été faites à ce sujet. La bibliographie ne détaille pas les lésions observées lors des autopsies.

Bien que les entérotaxémies dues à *C. sordellii* et *C. septicum* soient observées à la fois chez les ovins et les caprins, les lésions rapportées lors d'examen nécropsique ne concernent que les ovins. Les lésions sont majoritairement digestives.

Les entérotaxémies dues à *C. perfringens* sont davantage décrites. Chez le jeune, les formes digestives prédominent. Mais chez l'adulte, la localisation des lésions varie selon l'espèce: les ovins présentent majoritairement des lésions généralisées concernant de nombreux organes, alors que les caprins ne présentent que des lésions localisées, principalement digestives. Les ovins arborent également des lésions au niveau de l'encéphale. Cette disparité lésionnelle est le reflet de l'expression clinique de la maladie.

Tableau 08 : synthèse des lésions caractéristiques observées à l'autopsie sur les ruminants morts d'entérotaxémie (Sylvain, 2007)

Organe cible	Lésions et observations caractéristiques d'entérotoxémie
Carcasse	Putréfaction rapide, bon état d'engraissement, belle conformation, parfois muqueuses ictériques.
Cavités abdominale et thoracique	Epanchement séro-hémorragique péritonéal et péricardique
Caillette	Muqueuse congestionnée, parfois hémorragique voire nécrotique
Intestin grêle	Muqueuse congestionnée, parfois hémorragique voire nécrotique Contenu intestinal liquide séro-hémorragique
Foie	Congestionné, friable, décoloré et hypertrophié
Rein	Congestion de la corticale, pétéchies, hémorragies sous-capsulaire, ≤reins pulpeux≥ (ovin)
Cœur	pétéchies, suffusion péricardique, endocardique et myocardique
Poumon	Œdème et congestion active
Ganglions	Adénite congestive, œdémateuse ou Hémorragique
Cerveau	Œdème, hémorragie, ≤foyers d'encéphalomalacie≥ (ovin)

Ce tableau montre l'importance que l'on doit accorder à une autopsie la plus complète possible et la plus précoce. Toutefois, l'ensemble de ces lésions n'est pas pathognomonique de l'entérotoxémie. L'autopsie et l'anamnèse permettent d'exclure du diagnostic différentiel les autres causes de la mort subite et d'entérites bactériennes. L'entérotoxémie est donc un diagnostic nécropsique d'exclusion qui nécessite une conformation bactériologique (Latour, 2004).

## 5. Diagnostic de laboratoire:

Les laboratoires disposent de nombreuses techniques pour effectuer les analyses sur des prélèvements issus de cas de suspicion d'entérotoxémie. Il s'agit de confirmer la suspicion soit par la technique d'identification et dénombrement de *clostridium perfringens* dans l'intestin grêle associé ou non à un dénombrement de quelques fractions de la flore intestinale (coliformes et

entérocoques), soit par la mise en évidence des toxines dans la lumière intestinale ou les sérosités exsudées dans les grandes cavités (Sylvain, 2007).

## 5. 1. Examen bactériologique

Le diagnostic laboratoire est indispensable pour confirmer une suspicion clinique d'entérotoxémie et établir un diagnostic définitif (Trevenec, 2007).

L'examen bactériologique se fait sur le foie, les reins, les ganglions mésentériques et la rate. La rapide putréfaction du cadavre et le fait que les agents pathogènes soient des hôtes normaux du tube digestif, rendent l'interprétation difficile. L'isolement de *C. perfringens* des tissus d'un animale mort doit être entrepris avec précaution car la bactérie se multiplie et est envahissante après la mort (Latour, 2004).

### 5. 1. 1. Modalités du prélèvement pour effectuer un diagnostic de laboratoire :

- a. Effectuer une autopsie approfondie, impérativement dans les 12 heures après la mort observée (ou dans les 6-8 heures suivant le constat de mort).
- b. Prélever le contenu d'une anse intestinale (au niveau du jéjunum) et le transférer dans un pot vissé que l'on remplira à ras bord (minimum 15ml). On pourra éventuellement prélever l'anse elle-même après ligaturée.
- c. Mettre le prélèvement dans la glace et le faire parvenir le plus rapidement possible au laboratoire (portage). Le prélèvement doit être ensemencé dans les 24 heures suivant la mort. La congélation est également possible mais à la condition expresse que le prélèvement arrive dans cet état au laboratoire.
- d. Demander une identification avec numération des germes clostridiens et des coliformes (synthèse technique, N°33.MERIAL).

### 5. 1. 2. Isolement et identification des bactéries intestinales

L'examen direct des bactéries s'effectue par une coloration de Gram sur contenu intestinal. La flore digestive dominante est normalement Gram négative et devient Gram positive dans le cas d'entérotoxémie (Latour, 2004).

L'isolement de *C. perfringens* doit être effectué avec rapidité et précaution en raison de la multiplication rapide des bactéries chez un animal mort. La valeur diagnostique de la recherche de *C. sordellii* et les toxinotypes de *C. perfringens* chez les petits ruminants sont indiquées dans le tableau N°9. (Sylvain, 2007).

L'isolement et l'identification peuvent s'effectuer à l'aide de différents milieux de culture.

Cependant, les milieux de cultures utilisés pour identifier *C. perfringens* doivent avoir des critères de différenciation. EL SANOUSI et ABDEL SALAM ont décrit des protocoles mis au point pour l'isolement et l'identification des différentes souches de *C. perfringens*. Ce test est fondé sur la présence ou

l'absence, d'une enzyme, la lécithinase, sur l'hémolyse synergique avec la toxine de *streptococcus* du groupe B et l'inhibition de ces souches en présence des antisérums appropriés et leur réaction en milieu <<lactose, gélatine, nitrate et mobilité>> accompagné de la fermentation de certains sucres. Ce protocole permet d'avoir un isolement et une identification de *C. perfringens* très fiable. Néanmoins, le protocole doit être appliqué de façon rigoureuse afin d'isoler ce germe au sein d'un prélèvement. Il semble fastidieux pour un laboratoire d'effectuer la totalité des tests nécessaires pour aboutir à l'identification de *C. perfringens* par ce protocole (Sylvain, 2007).

L'isolement est délicat lorsque le prélèvement est polymicrobien (contenu intestinal). Il ne pourra s'effectuer qu'en employant des milieux sélectifs et des méthodes d'ensemencement en surface ou en masse. Il est conseillé de centrifuger le milieu pour permettre la séparation des bactéries et des différentes particules présentes dans l'enceinte. La culture sur gélose au sang est très utilisée. Elle peut se faire sur gélose au sang ou gélose columbia à 5% de sang de mouton additionné de cyclosérine en chambre anaérobie sous une atmosphère contrôlée (90% d'azote, 5% de dihydrogène et 5% de dioxyde de carbone) en 24-48 heures. On observe autour des colonies de *C. perfringens* un halo clair de lyse complète et de diamètre assez faible (Sylvain, 2007).

Le milieu de Willis composé de lactose, de jaune d'œuf, de lait écrémé, de rouge neutre et de néomycine permet de déceler par virage du rouge neutre la présence de *clostridium perfringens*. En effet, elle est la seule bactérie anaérobie possédant une lécithinase et une lactase (Sylvain, 2007).

L'isolement et l'identification, des clostridies dans les prélèvements, ne sont pas suffisants pour établir de façon formelle un diagnostic d'entérotoxémie, il est nécessaire d'effectuer un dénombrement des clostridies (Sylvain, 2007).

Tableau 09: Présence et valeur diagnostique de *clostridium* dans l'intestin des petits ruminants (Travenneq, 2007)

Type de Clostridium	Présence chez l'animal sain	Valeur diagnostique chez les caprins	Valeur diagnostique chez les ovins
<i>C. perfringens type A</i>	Oui	Aucune	Chez l'agneau Uniquement
<i>C. perfringens type B</i>	Rare	Oui	Oui
<i>C. perfringens type C</i>	Rare	Oui	Oui
<i>C. perfringens type D</i>	Possible	Oui	Non
<i>C. sordellii</i>	Non	Oui	Oui
<i>C. septicum</i>	Non	Oui	Oui

### 5. 1. 3. Dénombrement des fractions bactériennes dans le contenu intestinal:

La mesure d'une concentration en clostridies supérieur à  $10^6$  UFC/ml de contenu intestinal permet de poser un diagnostic d'entérotoxémie. Il faut que le prélèvement soit effectué dans un délai inférieur à 15 heures post-mortem pour qu'une concentration supérieure à  $10^7$  UFC/ml soit significative d'une entérotoxémie. En effet, selon ces auteurs, la population de clostridies chez un animal sain atteint un seuil de  $10^6$  UFC/ml après 15 heures post-mortem dans des conditions de conservation à température ambiante (Sylvain, 2007).

Lors de suspicion d'entérotoxémie, il est possible d'effectuer parallèlement à la recherche de clostridies un dénombrement des coliformes, des entérocoques et de la flore totale aéroanaérobie (Sylvain, 2007)

### 5. 2. Recherche de toxines:

La recherche de toxines peut être réalisée dans le contenu intestinal, dans les divers épanchements séreux, dans les tissus lésés ou dans le surnageant de culture. La mise en évidence d'une toxine dans le prélèvement est suivie de l'identification de cette toxine. Les méthodes qui peuvent être entreprises sont soit biologiques soit immunologiques (Latour, 2004) (Tableau 10).

Tableau 10: Synthèse des avantages et inconvénients des méthodes de recherche des toxines de *C.perfringens* (Sylvain, 2007).

Méthode de laboratoire	Avantages	Inconvénients	Seuil de détection des toxines
Test intradermique	Facile de réalisation Lecture facile (mesure de réaction cutanée)	Sensibilité et spécificité faible Utilisation de souris Pas de détection de l'entérotoxine	3,8ug/ml pour chaque toxine
Séronéutralisation des souris	Lecture du résultat facile (mort) Utilisation pour les toxinotypes	Sensibilité et spécificité faible Pas de détection de l'entérotoxine	3ug/ml pour $\beta_2$
Counter-immuno	Rapide	Limitée à	0,2ug/ml d'entérotoxine

électrophorèse	Lecture facile des résultats (précipité) Bonne sensibilité et spécificité pour l'entérotoxine	l'entérotoxine	
Méthodes sur cellule vero	Rapide, peu coûteuse	Lecture trop subjective Sensibilité et spécificité variable	40 ng/ml d'entérotoxine 0,2ug/ml de toxine $\beta_2$
Test d'agglutination reverse passive	Bonne sensibilité et spécificité Lecture du résultat facile mais subjective	Réaction croisée diminuant la spécificité	2ng/ml d'entérotoxine
ELISA	Excellente sensibilité et spécificité pour toutes les toxines, rapide Pas de subjectivité du résultat	Chère, réalisation complexe	2-4ng/ml de toxine $\beta_4$ - 8ng/ml de toxine $\epsilon$ 25ng/ml de toxine $\alpha$ 4ng/ml d'entérotoxine

## 6. MOYENS DE LUTTE

Etant données la rapidité d'évolution et la sévérité des symptômes, le pronostic est très sombre. Le traitement est souvent illusoire. On considère que si l'animal se rétablit, il y avait erreur sur le diagnostic. Toutefois, le traitement peut être mis en œuvre sur les formes modérées ou en début d'infection. Les animaux vaccinés demeurent plus réceptifs au traitement et bénéficient d'un meilleur pronostic.



## 6.1 TRAITEMENT:

### 6.1.1 MESURES HYGIENIQUES:

En cas de présence d'entérotoxémie dans un élevage, la première mesure consiste à diminuer ou à supprimer les rations d'engraissement et de lactation ou à rentrer les animaux des pâturages luxuriants et à les maintenir à un régime pauvre à base de foin. Après 1 à 3 semaines, les quantités d'aliments concentrés pourront être augmentées progressivement, et réparties sur plusieurs repas au cours de la journée.

La distribution de foin grossier ou la mise en pâturage est recommandée pour assurer un apport suffisant en fibres. Lorsque des cas d'entérotoxémie surviennent chez des jeunes à l'allaitement, il est conseillé de diminuer temporairement la ration ou l'herbage des mères de manière à réduire la production lactée (Popoff, 1994).

Un traitement anthelminthique est à prévoir si les animaux sont parasités. Des mesures de désinfection des locaux et du matériel des jeunes animaux peuvent être instaurées. Les mères doivent être isolées à la mise bas (Latour, 2004).

### 6.1.2 MESURES MEDICALES

#### 6. 1. 2. 1.Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique consiste à lutter contre l'état de choc lié à l'intoxication et aux pertes hydriques. Une réhydratation avec un soluté salin ou glucose est de rigueur. Des hépatoprotecteurs et des analeptiques cardio-respiratoires peuvent également être administrés (Popoff, 1994).

En présence de lésions intestinales nécrotiques et hémorragiques, la résection chirurgicale des segments lésés serait indispensable. Ceci est difficilement envisageable d'un point de vue pratique et économique chez les petits ruminants (Popoff, 1989).

#### 6.1. 2. 2.Antibiothérapie

L'antibiothérapie vise à réduire la prolifération des clostridies dans l'intestin et dans l'organisme. Elle limite ou supprime la production de toxine, mais la toxine secrétée antérieurement n'est pas inactivée : les antibiotiques n'ont donc que peu d'effets sur les stades avancés de la maladie (Ann.3, 2005).

L'antibiotique de choix reste la famille des pénicillines. Les antibiotiques à base de céphalosporines, tétracyclines, érythromycine-lincomycine sont souvent inopérants.

L'antibiothérapie échoue très souvent. Lors d'infection à *C. septicum*, on suppose que la raison de cet échec est encore hypothétique, mais on pense qu'on peut l'attribuer aux protoxines  $\alpha$ , dont le pouvoir pathogène s'exprime bien après la disparition de *C. septicum*.

L'antibiotique est donc administré souvent trop tard, même lorsqu'une métaphylaxie est tentée (Manteca *et al*, 2005).

## 1. SENSIBILITE ET RESISTANCE DES CLOSTRIDIUMS AUX ANTIBIOTIQUES

Certaines souches sont résistantes aux antibiotiques, spécialement les macrolides, la lincosamide, les tétracyclines et le chloramphénicol. Les connaissances sur le mécanisme et L'aspect génétique de ces résistances sont aujourd'hui assez complètes.

### a. LES BETA LACTAMINES

*Clostridium perfringens* ne produit pas une  $\beta$ -lactamase, par conséquent il est plus sensible aux pénicillines qu'aux céphalosporines. En revanche, certaines souches sont résistantes aux céphalosporines de seconde et de troisième génération (Trevenec, 2007).

### b. LES MACROLIDES ET LES LINCOSAMIDES

Le gène de résistance à l'érythromycine est actuellement dénommé *ermB* (Erythromycine Resistance Méthylase). Il permet la synthèse d'une méthylase qui provoque la diméthylation de l'ARNr 23S. Ce gène est situé sur un plasmide. Son apparition chez *C. perfringens* serait due au transfert d'un plasmide de conjugaison d'*Entérocooccus* ou de *Streptococcus*, suivi de la perte de la capacité de transposition. Un autre gène de résistance décrit chez *Clostridium* est *ermQ* (Trevenec, 2007).

### c. LES TETRACYCLINES

Plusieurs gènes de résistance aux tétracyclines ont été mis en évidence chez *C. perfringens*. Le plus courant est nommé *tetA(P)*. Pour des raisons non élucidées, il se situe soit sur le chromosome bactérien soit sur le plasmide. Son expression provoque la modification des flux sortants de la cellule. D'autres gènes sont connus, comme *tetB(P)* et *tetM*, qui codent pour des modifications ribosomiques. Toutefois, ces 2 gènes n'ont jamais été mis en évidence simultanément chez *C. perfringen* (Trevenec, 2007).s.

### d. LE CHLORAMPHENICOL

La résistance au chloramphenicol n'est pas fréquente. Elle est due au gène dénommé *catP*, qui code une acétyl-transférase. Un autre gène peut être incriminé : *catQ* mais il est encore plus rare que *catP* (Trevenec, 2007).

## 2. SENSIBILITE A D'AUTRES ANTIBIOTIQUES:

*C. perfringens* est sensible à la plupart des autres antibiotiques, parmi lesquels on compte les fluoroquinolones, le métronidazole, le linézolide et les glycopeptides. Aujourd'hui, les antibiotiques de choix utilisés pour le traitement d'une infection à *C. perfringens* sont les pénicillines et éventuellement les céphalosporines. Les résistances aux tétracyclines, au chloramphénicol et aux antibiotiques du groupe érythromycine et lincomycine limitent leur utilisation.

## 6.2 Sérothérapie

La sérothérapie peut être employée pour le traitement des infections diagnostiquées précocement (Ann.1 2005). L'activité des toxines clostridiennes est inhibée par les anticorps spécifiques (antitoxines).

Une chèvre peut être sauvée par l'administration de 25 ml d'un sérum contenant l'antitoxine de *C. perfringens* C et D adjoint d'un traitement antibiotique à base de sulfamides (Blackwell et Butler, 1992). Cependant les antitoxines inhibent uniquement les toxines circulantes et ne peuvent pas agir sur les toxines fixées sur leur récepteur (Dart, 2005).

De plus, les doses de sérum sont importantes et donc très coûteuses. La sérothérapie est donc rarement prescrite à titre curatif (Popoff, 1989).

En plus de la vaccination, l'antitoxine peut entrer dans un programme de prévention chez les animaux à risque. L'antitoxine fournira à un animal 10 jours à 3 semaines de protection (Ann.1, 2005).

## 6.3. Phytothérapie

Au Mexique, certaines plantes traditionnellement utilisées dans le traitement des affections gastro-intestinales, exercent action inhibitrice sur la croissance, la sporulation et la production d'entérotoxine de *C. perfringens* type A. Quant aux autres types de *C. perfringens*, aucune donnée n'a été publiée.

Les extraits de *Psidium guajava*, *Haemotoxylon basiletto* et *Euphobia prostata* ont une activité anti-clostridienne. Il a été démontré que *P. guajava* aurait une activité antidiarrhéique par ralentissement du péristaltisme intestinal (observé *in vitro*). Ces plantes peuvent être utilisées à titre curatif mais aussi à titre préventif en les mêlant à l'alimentation (Garcia *et al*, 2002).

Le choix d'instaurer un traitement d'entérotaxémie est rare pour 2 raisons : la rapidité d'évolution de la maladie et la faible valeur économique des petits ruminants. Sa mise en œuvre est identique chez les ovins et les caprins. Le traitement symptomatique est primordial, il est associé à une antibiothérapie à base de pénicilline. Le pronostic reste cependant très sombre. La sérothérapie donne de bons résultats mais elle est trop coûteuse.

# 7. PROPHYLAXIE

## 7.1. MAITRISE DES FACTEURS DE RISQUE

La maîtrise des facteurs de risque débute par la gestion du rationnement : il faut éviter les rations acidogènes, les pâturages luxuriants et prévoir des périodes de transition alimentaires. Il est donc recommandé de mesurer la qualité et la quantité des aliments en fonction du stade physiologique des animaux : composants de la ration (taux en glucides à fermentation rapide, pH des

ensilages), taille des particules (40% de la MS sous forme de particules supérieures à 2 mm), rapport concentrés/fourrages environ 40%)...( Sauvart *et al*, 1999) mais la restriction alimentaire est en contradiction avec les objectifs de production, d'autant plus que les élevages intensifs ou semi-intensifs sont les plus en proie aux entérotoxémies.

Les éleveurs sont tenus de trouver un compromis entre l'hygiène alimentaire du troupeau et la production. La gestion du parasitisme constitue le second point de la maîtrise des facteurs de risque. Elle est l'une des principales problématiques en élevage de petits ruminants. Ce paramètre représente un élément de prévention important.

La prévention des entérotoxémies par la maîtrise des facteurs de risque n'est pas fiable à 100%. En pratique, même les éleveurs les plus consciencieux connaissent des cas isolés ou des épizooties d'entérotoxémie. La maîtrise efficace de la maladie nécessite de vacciner le troupeau.

## 7.2. Vaccination

La vaccination est utilisée lors de cas déclarés d'entérotoxémie. Elle consiste à stimuler la protection immunitaire. La réponse immunitaire post vaccinale est variable selon les espèces. La protection est moindre chez l'espèce caprine par rapport à l'espèce ovine pour un même vaccin. En effet, Thomson et Batty en 1958, estiment qu'un taux supérieur à 0,1 unité d'antitoxine est suffisant pour avoir une bonne protection vaccinale. Cependant, pour les caprins, il faut 2 à 3 injections pour atteindre ce taux de protection. Elle est à l'origine de la production d'anticorps de type IgG et IgM (Sylvain, 2007).

Il n'est pas possible d'utiliser des *C. perfringens* vivants atténués car les souches ne peuvent être suffisamment atténuées, leur culture est difficilement réalisable et elles seraient éliminées comme n'importe quelle souche sauvage sans induire une immunité (Latour, 2004).

Les vaccins sont constitués de plusieurs anatoxines c'est-à-dire des toxines inactivées par la chaleur ou l'adjonction de produits chimiques tout en gardant leur pouvoir immunogène.

De nos jours, la plupart des vaccins sont polyvalents de 2 à 8 valences. Ils présentent l'avantage de protéger l'animal contre les différentes clostridies toxigènes. Les vaccins utilisés sont aussi protecteurs contre les toxines de *C.septicum*, *C.oedématis*, *C.novyi*, *C.tétani* et *C.chauvoei* (Sylvain, 2007).

Le protocole vaccinal est identique d'un type de vaccin à l'autre ; une primo vaccination est réalisée par deux injections à 3-4 semaines d'intervalle, puis un rappel annuel est nécessaire. Les femelles gestantes sont vaccinées 2 à 6 semaines avant la mise bas. Cette protection est efficace pour le nouveau-né lors de la prise de colostrum. Les jeunes issus de mères vaccinées ont une première injection à la huitième semaine, à la différence de ceux issus de mères non vaccinées dont la vaccination a lieu à la deuxième semaine. La vaccination met en place une immunité à seuil. Cela signifie

que la maladie pourra se développer si les toxines produites sont supérieures en quantité aux anticorps produits (Sylvain, 2007).

Tableau 11 : Récapitulatif des principaux vaccins commercialisés pour la prophylaxie sanitaire des entérotoxémies (Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires, 2007).

Vaccins	Valences contre L'entérotoxémie	espèce	Protocole d'utilisation	Autres valences
SERANAMIX® (CEVA santé animale)	<i>C. perfringens</i> B <i>C. perfringens</i> C <i>C. perfringens</i> D <i>C. septicum</i>	Ovins, Caprins, Lapins	Primo: 2 injections de 5 ml à 21j d'intervalle en milieu sain, 48h d'intervalle en milieu contaminé. Rappel : 6 mois en milieu contaminé rappel annuel en milieu sain. Animaux en gestation: la deuxième injection doit être faite un mois avant la mise bas.	<i>C. novyi</i> <i>C. tetani</i> <i>C. chauvoei</i>
MILOXAN ® (MERIAL SAS)	<i>C. perfringens</i> B <i>C. perfringens</i> C <i>C. perfringens</i> D <i>C. sordellii</i> <i>C. septicum</i>	Ovins, Caprins,  Bovins	Primo vaccination: 2 injections de 2ml à 4-6 semaines d'intervalle. *Jeunes nés de	<i>C. novyi</i> <i>C. tetani</i> <i>C. chauvoei</i>  <i>C. novyi</i>
COGLAVAX® (CEVA santé	<i>C. perfringens</i> A <i>C. perfringens</i> B	Ovins, Caprin,		<i>C. tetani</i> <i>C. chauvoei</i>

animale)	<i>C. perfringens C</i>	Bovins, Lapins	mère non vaccinée : dès 15j *Jeunes nés de mère	<i>C. tetani</i>
	<i>C. perfringens D</i>			<i>C. tetani</i>
	<i>C. septicum</i>			<i>C. chauvoei</i>
COGLAMUNE® (CEVA santé animale)	<i>C. perfringens A</i> <i>C. perfringens B</i> <i>C. perfringens C</i> <i>C. perfringens D</i>	Ovins, Caprins, Bovins, Lapins,	vaccinée : des 8 semaines Rappel : annuel *Femelles gravides : 2- 6 semaines avant mise bas	
TASVAX® Huit (SHERINGPLOUGH vétérinaire)	<i>C. perfringens B</i> <i>C. perfringens C</i> <i>C. perfringens D</i> <i>C. septicum</i>	Ovins, Caprins, Bovins, Lapins		
COVEXIN 10® (SHERINGPLOUGH vétérinaire)	<i>C. perfringens</i> <i>C. septicum</i>	Ovins, bovins, caprins.		<i>C. tetani</i>

#### 1. IMMUNITÉ DE LA MUQUEUSE INTESTINALE:

Chez les ruminants, la meilleure immunité de la muqueuse intestinale est obtenue par stimulation antigénique de la muqueuse elle-même. L'immunisation par la voie parentérale obtient de moins bons résultats.

L'immunisation par voie parentérale stimule la production IgG1. Mais il est reconnu que l'immunité de la muqueuse est réalisée par les IgA et que les IgE constituent une seconde ligne de défense. Les IgA luttent contre l'absorption des bactéries et des toxines en bloquant leur adhésion à la paroi intestinale. Leur action est double:

- Elles protègent contre les effets délétères des toxines sur la muqueuse intestinale.
- Elles diminuent leur action systémique en limitant leur absorption dans l'organisme.

Lors d'un épisode de la maladie, l'augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale entraîne une exsudation. Les IgE et les IgG contenues dans les fluides sortant neutralisent les toxines dans la lumière intestinale mais le rôle des IgE et des IgG dans la protection de la muqueuse intestinale n'est que secondaire car la muqueuse intestinale des ruminants ne secrète qu'un faible taux d'IgE. De plus, une étude sur des ovins montre que les IgG issue du plasma sanguin ne représente que 1/6<sup>ème</sup> des immunoglobulines prélevées dans la lumière intestinale (Travenec, 2007).

## 2. IMMUNITE SERIQUE:

Bien que le taux d'IgA dans la muqueuse intestinale soit indépendant du taux sérique en IgG, il y aurait une corrélation entre la protection contre les effets locaux de la toxine et la concentration en anticorps sériques. En effet, les animaux vaccinés ne développent pas la maladie ou présentent simplement des symptômes digestifs atténués. Les animaux non vaccinés sont touchés par des signes digestifs et systémiques (Travenec, 2007).

# Table des matières

## **Chapitre 1: Etio-pathogenie des entérotoxémies**

1. ETIOLOGIE .....	3
2. CARACTERES MORPHOLOGIQUES .....	4
3. CARACTERES CULTURAUX .....	5
4. CARACTERES BIOCHIMIQUES .....	5
5. MODE D'ACTION .....	6
6. CLASSIFICATION .....	7

## **Chapitre 2: épidémiologie des entérotoxémie**

1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE .....	16
2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE .....	18

## **Chapitre 3: étude clinique, diagnostic et des traitement entérotoxémie**

1. Etude clinique des entérotoxémies (selon une classification toxinotypique) .....	28
2. SYMPTOMES .....	28
3. Diagnostic des entérotoxémies .....	33
4. ETUDE MACROSCOPIQUE .....	39
5. Diagnostic de laboratoire: .....	44
6. MOYENS DE LUTTE .....	48
7. PROPHYLAXIE .....	51