

ECOLE INTER-ETATS DES SCIENCES ET MEDECINE VETERINAIRES
(E.I.S.M.V.)

ANNEE 1989 - N° 05



LA NECROSE DU CORTEX CEREBRAL :
CONCEPTIONS ACTUELLES

THESE

présentée et soutenue publiquement le 28 Janvier 1989
devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar
pour obtenir le grade de DOCTEUR VETERINAIRE
(DIPLOME D'ETAT)

par

Jean-Baptiste MBERABAHIZI
né le 01 Décembre 1964 à RUBAVU (RWANDA)

Président du Jury : M. François DIENG
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar

Rapporteur et : M. Théodore Adrien ALOGNINOUBA
Directeur de Thèse Professeur agrégé à l'E.I.S.M.V. de Dakar

Membres : M. Charles Kondi AGBA
Professeur agrégé à l'E.I.S.M.V. de Dakar
: M. Pierre J. NDIAYE
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar

ECOLE INTER-ETATS
DES SCIENCES ET MEDECINE
VETERINAIRE DE DAKAR

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT (1988 - 89)

SCOLARITE

MS/AD

I - PERSONNEL A PLEIN TEMPS

I - ANATOMIE-HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE

Charles Kondi AGBA	Maître de Conférences
Jean-Marie Vianney AKAYEZU	Assistant
Némé BALI (Melle)	Monitrice

2 - CHIRURGIE-REPRODUCTION

Papa El Hassan DIOP	Maître de Conférences agrégé
Franck ALLAIRE	Assistant
Amadou Bassirou FALL	Moniteur

3 - ECONOMIE - GESTION

N.	Professeur
----	------------

4 - HYGIENE ET INDUSTRIE DES DENREES
ALIMENTAIRES D'ORIGINE ANIMALE

Malang SEYIDI	Maître de conférences agrégé
Serge LAPLANCHE	Assistant
Abdoulaye ALASSANE	Moniteur

5 - MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-
PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Justin Ayayi AKAKPO	Professeur
Pierre SARRADIN	Assistant
Pierre BORNAREL	Assistant de Recherches
Lalé NEBIE	Moniteur

- 6 - PARASITOLOGIE-MALADIES
PARASITAIRES-ZOOLOGIE
- | | |
|---------------------|------------------------------|
| Louis Joseph PANGUI | Maître de conférences agrégé |
| Jean BELOT | Assistant |
| Rasmané GANABA | Moniteur |
- 7 - PATHOLOGIE MEDICAL-ANATOMI-
PATHOLOGIE ET CLINIQUE AMBULANTE
- | | |
|---------------------------|------------------------------|
| Théodore ALOGNINOUBA | Maître de conférences agrégé |
| Roger Parent | Maître-Assistant |
| Jean PARANT | " " |
| Jacques GODEFROID | Assistant |
| Yalacé Y. KABORET | " |
| François AKIBODE | Moniteur |
| Dominique LEGRAND (Melle) | Monitrice bénévole |
- 8 - PHARMACIE-TOXICOLOGIE
- | | |
|--------------------|------------------------------|
| François A. ABIOLA | Maître de conférences agrégé |
| Kader AKA | Moniteur |
- 9 - PHYSIOLOGIE-THERAPEUTIQUE-
PHARMACODYNAMIE
- | | |
|------------------------|------------------|
| Alassane SERE | Professeur |
| Moussa ASSANE | Maître-Assistant |
| Hortense AHOUNOU (Mme) | Monitrice |
- 10 - PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES
ET MEDICALES
- | | |
|-------------------------|-----------------------------|
| Germain Jérôme SAWADOGO | Maître de conférence agrégé |
| Jules ILBOUDO | Moniteur |
- II - ZOOTECNIE-ALIMENTATION
- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| Ahmadou Lamine NDIAYE | Professeur |
| Kodjo Pierre ABASSA | Chargé d'enseignement |
| Ely OULD AHMEDOU | Moniteur |

- Certificat préparatoire aux Etudes Vétérinaires
(C.P.E.V.)

Amadou SAYO

Moniteur

II - PERSONNEL VACATAIRE

- Biophysique

René NDOYE

Professeur

Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Ch. A. DIOP

Mme Jacqueline PIQUET

Chargé d'Enseignement

Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Ch. A. DIOP

Alain LECOMPTE

Maître-Assistant

Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Ch. A. DIOP

Mme Sylvie GASSANA

Maître-Assistante

Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Ch. A. DIOP

- Botanique

Antoinette NONGONIERMA

Professeur

IFAN-Institut Ch. A. DIOP

- Agro-Pédologie

- Economie générale

Oumar BERTE

Maître-Assistant

Faculté des Sciences Juridiques
et Economiques
Université Ch. A. DIOP

- Economie agricole appliquée
à la production animale

Cheikh LY

Docteur Vétérinaire

Master en Economie Agricole
Chercheur à l'ISRA

.../...

- PATHOLOGIE MEDICALE

M. BIZZETTI

Assistant

Faculté de Médecine Vétérinaire
de PISE (Italie)

M. GUZZETI

Technicien programmeur

Université de PADOUE (Italie)

- SOCIOLOGIE RURALE

M. GNARI KENKOU

Maître-Assistant

Université du BENIN (Togo)

- REPRODUCTION

M. D. TAINTOURIER

Professeur

Ecole Nationale Vétérinaire
NANTE (France)

- PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES

ET MEDICALES

M. P. BENARD

Professeur

Ecole Nationale Vétérinaire
TOULOUSE (France)

- DENREOLOGIE

M. J. ROZIER

Professeur

Ecole Nationale Vétérinaire
ALFORT (France)

=====

D E D I C A C E

A tous ceux dont la force secoue la terre pour lui arracher la vie.

A tous ceux qui se tuent chaque jour à travailler pour gagner la fortune des "autres".

A mon père et à ma mère.

A mes frères et soeurs, parents, amis et alliés.

Tendresse et affection infinies.

A Marie-Claire UMURERWA, ma soeurette chérie.

A Marie-Claire AYENOUE, Marie-Claire MENGUE, Béatrice MUKAGATERA, Patrick E. HABAMENSHI, Aimé KAHIBIRI, Sébastien NIYIGARUYE, Lucille LAFONTAINE, Pélagie ANTCHOU, Marie-Louise SOCK, Mogueza CHANONO, Esaïe NTIDENDEREZA, Corneille MINANI, P. Célestin TURATSINZE, Festus MINANI, Dative MUKASHEMA, ...

Le monde est petit. Seul le coeur est grand.

A tous mes promotionnaires.

En souvenir du 8 juin 1985.

A tous les Rwandais de Dakar.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur François DIENG,

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar.

Vos qualités humaines nous ont fortement impressionné. Vous nous faites aussi l'honneur de présider notre jury. Hommages respectueux.

Monsieur Théodore Adrien ALOGNINOUA,

Professeur agrégé à l'EISMV de Dakar.

Grâce à votre immense compréhension mais aussi grâce à votre disponibilité constante à notre égard, cette thèse que vous avez aussi accepté de rapporter est en forme.

Remerciments infinis.

Monsieur Charles Kondi AGBA,

Professeur agrégé à l'EISMV de Dakar.

Votre quête du travail bien fait nous a toujours servi de guide. Vous avez aussi accepté de faire partie de notre jury.

Admiration. . Respect.

Monsieur Pierre I. NDIAYE,

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar.

En acceptant de faire partie de nos juges malgré vos multiples occupations, vous nous faites un grand honneur.

Profond respect.

=====

" Par délibération, la Faculté et l'Ecole ont décidé que les opinions émises dans les dissertations qui leur seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elles n'entendent donner aucune approbation, ni improbation".

"(...) Tous nos raisonnements sur des questions de fait se fondent sur une espèce d'analogie qui nous conduit à attendre d'une cause les mêmes événements qui, avons-nous remarqué, résultent de causes semblables. (...) Mais là où les objets n'ont pas une ressemblance aussi rigoureuse, l'analogie est moins parfaite et l'inférence moins concluante ..."

D. HUME.

I N T R O D U C T I O N

Dans certains pays comme le Rwanda, où les productions animales n'augmentent qu'au rythme de 1,5 p. 100 par an contre un taux annuel d'accroissement de la population de 3,7 p. 100 (79) et ne fournissent que 4 p. 100 des protéines et 1,9 p. 100 des calories (43), la résorption des déséquilibres alimentaires quantitatifs passe par l'amélioration des méthodes d'élevage. Intégration agriculture - élevage et techniques intensives de production sont souvent, à tort ou à raison, présentées comme une panacée.

Ces conceptions malthusiennes abordent ainsi le problème alimentaire comme une contradiction population - Ressources alimentaires. Elles dissimulent, de cette façon, derrière une façade technico-économique, l'obstacle majeur à sa résolution : les rapports socio-économiques dans les différents secteurs de l'agriculture.

Cet obstacle méthodologique s'accompagne de certaines contraintes pratiques. C'est ainsi que l'application de méthodes intensives génère des pathologies particulières liées notamment à la nutrition. C'est parmi ces maladies que s'inscrit, probablement, la Nécrose du cortex cérébral (NCC). La notion de "maladie d'avenir" reprise par certains (89) répond mal à ces situations où l'on assiste à des pathologies électives. La connaissance et la reconnaissance de ces maladies et leur prise en compte dans l'élaboration des modèles agricoles, s'il y a lieu, reposent sur une conceptualisation préalable pour éviter d'asseoir des pratiques préventives sur une "étiologie à fleur de clinique".

Ce travail, dirigé par le département de Pathologie Médicale, Anatomie Pathologique et Clinique Ambulante de l'EISAV, se situe dans cette mouvance. Ses objectifs consistent essentiellement à :

.../...

- rassembler dans un ouvrage simple toutes les données nosographiques actuelles concernant la NCC en vue de recherches ultérieures;
- relever les imprécisions, les incertitudes et les points d'achoppement des conceptions actuelles,
- dégager des perspectives de recherche expérimentale notamment et surtout concernant l'étiologie de cette maladie.

Sans être une sorte d'exégèse étriquée des monographies antérieures ni un exercice d'herméneutique, ce travail comporte des limites. Celles-ci sont liées aux sources presque exclusivement "occidentales" des données bibliographiques; ce qui risque de restreindre l'intérêt de la NCC pour nos pays. La quête constante de synthèse induit le risque supplémentaire d'en dire trop ou trop peu.

C'est pour toutes ces raisons qu'il est conçu en deux parties. La première décrit ce qu'est la NCC à travers des données générales, et les moyens de son traitement et de sa prévention. La seconde et dernière partie analyse les hypothèses étiologiques et pathogéniques d'abord avant d'envisager enfin des preuves expérimentales susceptibles de les infirmer ou de les confirmer.

P R E M I E R E P A R T I E :

E T U D E D E S C R I P T I V E

CHAP. I. G E N E R A L I T E S

I.1. DEFINITION

La nevrose du cortex cérébral (NCC) est "un syndrome banal" (35b), une maladie probablement nutritionnelle (13, 35c, 58) affectant le système nerveux central (SNC) des animaux domestiques et sauvages (20, 40, 92, 95). Elle se caractérise par l'apparition de symptômes généraux suivis de troubles spécifiques - amaurose, ataxie cinétique, contractions toniques et/ou cloniques (75, 98) - accompagnés de lésions de névrose focale limitées au cerveau (78). En absence de traitement, elle évolue indubitablement vers la mort du sujet.

I.2. HISTORIQUE

L'étude, sous cet angle, apporte très peu d'éléments gnoseologique. Néanmoins, elle fait ressortir deux périodes dans la connaissance de la NCC.

I.2.1. La période "clinique"

Cette période commence lorsqu'en 1956 JENSEN et Coll. (49) différencient certains troubles nerveux sous le nom de polioencéphalomalacie (PEM) de l'intoxication par le sélénium. Par la suite, MARKSON et Coll. (61) et TERLECKI et Coll. (94) confirmeront et préciseront qu'il s'agit bien d'une NCC.

Le rôle de certains facteurs prédisposants tels que l'âge est mis en évidence en 1959 (90). Alors que l'aneurine est connue depuis 1910 (55), son intervention est évoquée en 1965 (22) puis confirmée sur la base de guérisons obtenus fortuitement en administrant aux animaux malades plusieurs vitamines en association puis la vitamine B₁ seule (35). Les variations des concentrations sanguines en pyruvate et en lactate chez les malades ainsi que la baisse de la teneur en thiamine de certains tissus sont mises en évidence en 1967 (59). Cette même année, la NCC est identifiée en FRANCE à la faveur d'observations cliniques enregistrées depuis 1960 (98).

La connaissance du rôle des sulfates (30, 75), de l'intervention des thiaminases (30, 57) et de l'implication de l'activité transcétolase érythrocytaire (20) clôture cette période où la caractérisation clinique et biochimique de la NCC semble dominante.

.../...

I.2.2. La période "expérimentale"

Depuis 1970, plusieurs travaux sont consacrés à la reproduction expérimentale de la NCC. Certains analogues structuraux de la thiamine comme l'amprolium ont permis de provoquer cette affection chez les ruminants adultes (34, 40, 87) alors que d'autres - pyrithiamine, oxythiamine - n'induisent aucun effet (61, 94).

En 1973, PILL cité par ROBERTS et BOYD (78) obtient une NCC induite chez un veau nouveau-né nourri avec un lait pauvre en vitamine B₁ combiné à une association pyréthiamine - amprolium. D'autres auteurs ont obtenu ce syndrome chez le veau (5,9) et chez l'agneau (28).

Des tentatives de reproduction expérimentale par administration de poudre de rhizomes de fougère aigle ou par une ration appauvrie en lest mais riche en énergie - urée et mélasse - sont aussi rapportées (64).

La volonté de mieux comprendre la NCC pendant cette période "expérimentale" est justifiée par l'importance qu'elle revêt sur plusieurs plans.

I.3. IMPORTANCE (67, 81)

I.3.1. Importance étiologique

La NCC n'est pas une maladie systémique mettant en jeu une simple relation déterministe de cause à effet mais un procès complexe impliquant plusieurs éléments. Elle constitue un modèle d'étude très intéressant dans le domaine de la neuropathologie. De plus, l'intervention probable d'une avitaminose B₁ dans son étiologie a fait reculer le dogme de l'inexistence d'une telle carence chez les ruminants.

I.3.2. Importance médicale

Elle est liée aux difficultés que comporte le diagnostic et à l'incertitude se répercutant sur la précocité et l'efficacité des traitements mis en oeuvre.

I.3.3. Importance économique

La NCC occasionne des pertes économiques non négligeables et parfois cata-

strophiques en rapport surtout avec les mortalités et la léthalité ou simplement dues à la morbidité avec un manque à gagner lié à la baisse des performances des animaux et au coût des traitements.

I.4. DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

Sous de nombreux synonymes, la NCC sévit dans plusieurs pays. Appelée "polioencephalomalacia" (49, 64, 75) aux Etats-Unis, elle a été décrite en Angleterre sous le nom de "cerebrocortical necrosis" (22, 63, 94).

Elle existe en France (98) et est bien connue à CUBA où elle porte le nom de "BORRACHERA" ou encore "production disease" (35a, 35b). La NCC est aussi connue en RFA (60) et en Nouvelle-Zélande où l'on fait la distinction entre PEM ou CCN - appellations réservées aux ruminants - et la "CHASTEK paralysis" dévolue aux renards et aux rongeurs (76, 95). Elle est présente en Australie (20), en Suisse (98) et sur le continent africain puisqu'elle a été identifiée en Afrique du Sud (20).

I.5. DONNEES EPIZOOTIOLOGIQUES

I.5.1. Espèces affectées

I.5.1.1. Dans les conditions naturelles

La NCC frappe les bovins, les ovins, les caprins (34, 36, 88, 98), les léquins et les caracans (76), le dain, l'antilope (20, 40, 98) et le cerf (76). Elle atteint également l'homme chez lequel elle est connue sous le nom de syndrome de WERNICKE (27, 77, 97). Le "Béri-béri du nourrisson" ne serait qu'une NCC : c'est le syndrome de GAYET-WERNICKE chez l'enfant (95). D'après plusieurs auteurs (20, 76, 95, 98), la NCC existe aussi chez le porc.

I.5.1.2. Dans les conditions expérimentales

Il est possible d'induire la NCC chez tous les ruminants domestiques (20, 40). Le renard nourri avec des viscères de carpe (79, 95), le rat, la souris, le singe *Macaca mulatta*, le chien, le poulet et le porc font tous une avitaminose spécifique B₁ (79, 95) analogue à la NCC. De même, le cerf et le vison (79) peuvent faire ce syndrome.

I.5.2. Facteurs prédisposants

I.5.2.1. La race et le sexe

D'après plusieurs auteurs (20, 34, 78, 98), la race et le sexe ne jouent aucun rôle dans la genèse de la NCC.

I.5.2.2. L'âge

L'âge est un facteur important dans l'apparition et l'expression clinique de la NCC (79, 98). Chez les ruminants, la NCC atteint les bovins de 3 à 30 mois, les ovins de 2 à 7 mois (64, 98). En réalité, les animaux sont affectés à tout âge surtout les jeunes en alimentation intensive (20, 36, 76).

I.5.3. Circonstances d'apparition

Hormis l'âge, les autres facteurs interviennent de façon imprécise. Leur valeur ne peut être qu'indicative (98).

I.5.3.1. Le régime alimentaire (13, 35b, 35c, 63, 70)

Même si le rôle du régime alimentaire ne fait pas encore l'unanimité, certains faits semblent très révélateurs (Tableau I).

Tableau I ACTIVITE TRANSCETOLASIQUE DU SANG TOTAL ET TENEUR EN THIAMINE EN FONCTION DU REGIME (13 modifié)

régime	Activité transcétolase (en U.M ribose /ml/h)			teneurs en thiamine (en Mg/100ml)
	normale	avec DPT ²	effet TPP ⁺ (en p.100)	
foin	6,5	8,4	29,2	6,8
ensilage (maïs)	2,4	2,7	12,5	4,6

+ DPT = Disphosphate de Thiamine ou encore Thiamine Pyrophosphate (TPP)

L'ensilage de maïs a un effet dépressif sur les teneurs en thiamine du contenu du rumen, de certains organes ainsi que du sang total (13).

Les régimes concentrés et pauvres en fibres (13, 84), les rations riches en urée (64) ou en sulfates (75) pourraient faire apparaître des symptômes suite à une acidose lactique (12), des modifications de flore et de faune digestives pouvant se produire au détriment de micro-organismes synthétisant la thiamine ou en faveur de ceux élaborant des thiaminases (cfr 2e partie) (13).

A l'inverse, SPENCE et Coll. (90) estiment qu'il n'existe aucun rapport significatif entre la NCC et le régime alimentaire chez les bovins ou chez les ovins même si d'autres (35b, 35c, 36, 64) reconnaissent qu'après un changement de pâturage, une alimentation carencée en Cobalt ou une phase de restriction alimentaire, ce syndrome peut s'installer.

I.5.3.2. L'influence des saisons

L'impact des saisons est très controversé. Alors que certains auteurs le témoignent (76), d'autres ne lui attribuent aucun rôle dans l'apparition de la NCC (90, 98).

I.5.3.3. Autres facteurs (76)

Chez les bovins et les ovins, la gestation et la lactation pendant lesquelles les besoins métaboliques en thiamine sont élevés, peuvent faciliter l'installation de la NCC en association avec la saison et le système d'élevage dont le rôle reste mitigé.

I.5.4. Caractéristiques épizootiologiques

I.5.4.I. Indices de santé

Les indices qui caractérisent la NCC (Tableau 2) sont extrêmement dispersés et illustrent l'imprécision des données épizootiologiques donnant ainsi à penser qu'il existe plusieurs formes cliniques (20, 49).

Tableau 2 INDICES DE SANTE DE LA NCC

Indices	bovins	ovins-caprins	Auteur(s)
Prévalence	25 p. 100	25 p. 100	(36)
Morbidité	0,04 - 1 p. 100 - 50 p. 100	1 - 8 p. 100 - 50 p. 100	(20, 49, 98) (35a, 35b, 64, 94)
Léthalité	25 - 50 p. 100 - 100 p. 100	25 - 50 p. 100 - 100 p. 100	36, 64 (98)
Mortalité	25 - 50 p. 100	25 - 50 p. 100	(49, 64, 76, 98)

1.5.4.2. Mode d'évolution de la NCC

La NCC évolue selon un mode enzootique avec une tendance à la "chronicité" en rapport avec l'application tardive des traitements (36). Elle peut se présenter de façon sporadique dans les élevages dits conventionnels (36).

L'évolution au cours de l'année est très discutée car certains auteurs relèvent une incidence maximale pendant l'hiver (76) alors que d'autres n'y attachent aucune importance (90,98).

CHAP. 2 E T U D E S C L I N I Q U E E T N E C R O P S I Q U E

2.I. ETUDE CLINIQUE

2.I.I. Chez les bovins

2.I.I.I. Symptômes et signes cliniques

Les manifestations cliniques de NCC apparaissent selon 3 phases chronologiques une phase de début, une phase d'état et enfin une phase terminale.

.../...

2.I.I.I.I. Phase de début

Les débuts sont très variables dans l'intensité de leur expression et la rapidité de leur évolution (20, 40, 64, 98).

a - Les signes généraux (35b, 98)

Les animaux présentent des troubles digestifs notamment une courte phase diarrhéique durant laquelle les fécès sont mucosides, noirâtres et nauséabonds, expulsés sans épreinte ni ténésme (6, 20, 91). La rumination est encore normale tandis que l'appétit peut être diminué (64).

Des paramètres biologiques tels la température centrale, les pulsations et la fréquence respiratoire n'accusent encore aucune altération (64).

b - Les signes nerveux

La littérature (II) distingue 5 groupes de troubles chez les bovins : les troubles du comportement, les troubles de la préhension, de la mastication ou de la déglutition, les mouvements involontaires, les anomalies de la démarche et les troubles oculaires, ces deux derniers étant considérés comme dominants. Ces signes neurologiques sont en général symétriques mais leur assymétrie éventuelle n'enlève rien à la suspicion de la NCC. En outre, leur installation peut être progressive ou au contraire brutale (II)

- Anomalies de la démarche (6, II, I2, 20, 39, 90, 94).

L'animal présente une démarche mal assurée, trainante. Il fait des chutes fréquentes et se déplace difficilement avec une tendance irréductible à la latéropulsion et une extension accompagnée de boiterie. Cette ataxie sensitivo-motrice signe une atteinte corticale précoce.

- Troubles oculaires

Il s'agit d'une baisse considérable de l'acuité visuelle (II, I2, 90) allant souvent jusqu'à la cécité par amaurose (20, 40). On observe aussi un nystagmus (76)

associé à une absence de réflexe pupillaire ou de clignement à la menace (35b, 98). Ces anomalies oculomotrices signalent une atteinte vestibulaire et/ou pontocérébelleuse (II). Parfois même, un strabisme convergent ou surconvergent est observé par atteinte du rameau trochléaire du Nerf IV (64).

- Mouvements involontaires

Ils se traduisent par le "pousser au mur" (90, 94), le "cercling" (76), ces manifestations étant diversement associées chez le même animal ou dans le troupeau.

Cette phase s'étale sur quelques 12 H à 24 H pouvant ainsi passer inaperçue.

2.I.I.I.2. Phase d'état (20, 35c, 39, 91)

Cette phase est la plus caractéristique de la NCC. L'animal se trouve alors en décubitus sterno-abdominal ou latéral. Ce qui domine le tableau clinique, ce sont les troubles du comportement.

Chez les bovins, ils se traduisent par une profonde prostration avec hyperexcitabilité, grincements de dents, plaintes et gémissements. On observe une excitation de l'animal à la suite de tout stimulus, sensitif ou sensoriel.

Secondairement, on peut noter des mouvements involontaires tels les phénomènes convulsifs couplés à des difficultés de préhension et de mastication de faible ampleur. Ainsi, contractions toniques puis cloniques se relaient, **surtout** comme stigmate de l'hyperesthésie sous-jacente.

2.I.I.I.3. Phase terminale (40, 64, 90, 94)

La prostration déjà très marquée au stade précédent s'accroît et fait place à un coma prononcé conduisant inexorablement à la mort de l'animal.

La durée de cette phase estimée à 1 à 3 jours (64) comprend en fait des délais extrêmes de 24 heures à 3 semaines, la moyenne se situant entre 6 et 8 jours.

2.I.I.2. Diagnostic clinique (33, 36, 42, 68, 76)

Le diagnostic clinique n'est pas évident en neurologie bovine (36). Seul le laboratoire peut, parfois, donner un diagnostic de certitude même si le diagnostic nosologique ne pose aucun problème.

2.I.I.2.I. Éléments de suspicion clinique

Les caractéristiques épizootiologiques de la NCC ont été déjà décrites. Il faut néanmoins rappeler :

- que les bovins les plus jeunes (2 à 18 mois) sont les plus exposés (22, 36, 64);
- que l'alimentation intensive favorise son installation (35c);
- que son allure est enzootique en élevage intensif.

La suspicion clinique repose sur les signes nerveux dominants exposés précédemment : ..

- les troubles comportementaux (prostration, coma, ...),
- les signes oculaires (amaurose),
- les anomalies de la démarche (ataxie).

2.I.I.2.2. Diagnostic différentiel (20, 33, 36, 62, 64, 76, 98, 103)

La NCC doit être replacée dans le cadre des nombreuses affections nerveuses entraînant chez les bovins des troubles du comportement, des troubles oculaires et des anomalies locomotrices. Ainsi, les maladies ci-après présentées ne sont-elles que les plus répandues en rapport avec les signes dominants.

2.I.I.2.2.I. Troubles oculaires

a - Amaurose

- Entérotoxémie à *Clostridium perfringens* type D des ~~travaux~~ (et vaches allaitantes)
Elle a une tendance nettement épizootique et son évolution est beaucoup plus rapide.

.../...

- Intoxication par le plomb ou saturnisme (62)

Dans les formes aiguës, l'amaurose a les mêmes caractéristiques que lors de NCC mais les symptômes associés sont dominés par les phénomènes convulsifs, l'atonie réticulo-ruminale, le trismus accompagné de ptyalisme. L'enquête puis les analyses toxicologiques excluent toute confusion.

- Avitaminose A (36)

Elle est surtout observée chez les jeunes bovins qui présentent en plus un œdème pupillaire marqué, l'amaurose étant précédée de nyctalopie. De plus, l'enquête alimentaire écarte les doutes.

b - Strabisme

- Méningo Encéphalite Infectieuse Thrombo-Septicémique (MEITS).

La confusion est d'autant plus à craindre qu'il existe en plus dans la MEITS, des troubles du comportement. Mais les bovins à NCC présentent une rotation dorso-latérale et bilatérale alors qu'en cas de MEITS, cette rotation est ventro-médiane et unilatérale (61). L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) permet de lever le doute (Tableau 3).

- Abscès du cerveau

Sa manifestation est sporadique et peut être secondaire à un processus infectieux. En outre, le strabisme est soit divergent avec déviation vers le bas et l'extérieur (atteinte du nerf oculo-moteur III), soit convergent avec exophtalmie (lésion du nerf abducteur VI).

2.I.I.2.2.2. Troubles locomoteurs (ataxie)

- Myopathies métaboliques ("Raide" du veau)

L'absence de signes oculaires, de mouvements involontaires associés ainsi que les dosages enzymatiques (recherches de créatine-Kinase) permettent d'établir un diagnostic de certitude.

- Myélo Encéphalopathie Progressive Dégénérative Bovine ou "WEAVER" (92a, 92b)

Chez les bovins "Brun-suisse", cette maladie est "familiale" et héréditaire sous contrôle d'un gène récessif. D'incidence plus élevée chez les animaux de plus de 6-7 ans, elle se distingue de la NCC par l'absence de nystagmus, "cercling" et autres troubles visuels alors que la dysmétrie est de règle.

- Arthrites (36)

L'absence de troubles nerveux et l'inspection correcte des membres n'autorisent aucun équivoque.

2.I.I.2.2.3. Troubles comportementaux

- Encéphalopathie spongiforme (44)

Chez le nouveau-né, cette affection est souvent une complication et l'état spongieux du SNC la distingue de la NCC.

- Acétonémie de la vache laitière (36)

2 à 6 semaine après la mise-bas, les phases dépressives alternent avec celles plus courtes dominées par des mouvements involontaires avec une odeur d'acétone.

- Hernies ventriculaires ou "Brain herniation" (54)

C'est surtout lors d'une hernie du Foramen Magnum que les signes cliniques - tétraplégie, apnée, coma - sont distincts de la NCC.

2.I.I.2.2.4. Mouvements involontaires (36)

Les convulsions toniques ou cloniques, secondaires chez les bovins peuvent néanmoins être confondues avec les manifestations nerveuses de la coccidiose (I). Chez les veau de 1-2 mois, épreintes, ténésme et constipation, absents dans la NCC, sont associés à une émission de fécès recouverts d'un mucus grisâtre, jaunâtre,

parfois brunâtre avec trainées sanglantes.

Les autres éléments du diagnostic différentiel sont établis soit à l'autopsie (lésions macroscopiques), soit au laboratoire (données biochimiques et bactériologiques)

2.I.2. Chez les ovins

2.I.2.I. Signes cliniques (39, 40, 88, 90, 91)

De toutes les espèces affectées naturellement par la NCC, ce sont les ovins qui présentent le tableau clinique le plus caractéristique voire le plus spectaculaire (35b, 98). On reconnaît aussi 3 phases : une phase de début, une phase d'état et une phase terminale.

2.I.2.I.I. Phase de début

2.I.2.I.I.I. Signes généraux (90, 94)

Alors que la température est subnormale, c'est l'existence de troubles digestifs - épisode diarrhéique - qui annonce l'installation de la NCC chez les ovins. Par la suite, les difficultés locomotrices constituent les véritables prémisses de la NCC.

2.I.2.I.I.2. Signes nerveux

Comme chez les bovins les troubles, de natures visuelle, locomotrice et comportementale, se manifestent brutalement ou progressivement.

- Troubles locomoteurs

Déjà présents au tout début, ils deviennent plus manifestes. L'animal se déplace les membres en abduction. Des chutes sont alors fréquentes (16, 28, 64, 27, 98). Parfois il avance sans but (20) en décrivant des cercles (76), ou au contraire demeure immobile manifestant une incapacité à se mouvoir (35b).

.../...

- Troubles oculaires

L'atération de l'acuité visuelle allant jusqu'à la cécité totale par amaurose est le signe le plus évident à ce stade. Les reflexes optico-palpébral de clignement et pupillaires photomoteurs directs et consensuels (II) sont alors très atténués voire abolis (35b).

- Autres troubles nerveux

L'animal peut émettre des cris plaintifs accompagnés de grincements de dents sonores (87, 91)..

2.I.2.I.2. Phase d'état (I7, 20)

Au cours de cette phase, l'animal est souvent en décubitus sterno-abdominal ou latéral extériorisant un syndrome cortical net (35b, 90)

a - Mouvements involontaires (II)

Ce sont les phénomènes convulsifs qui dominent ce tableau chez les ovins :

- Convulsions toniques (20, 35b, 36, 64, 76, 90, 91, 94)

intéressant les muscles masticateurs (trismus avec ptyalisme, ...), les muscles extenseurs de l'encolure déterminant de l'opisthotonos (I2), les muscles des membres avec une tétanisation marquée.

- Convulsions cloniques (35b, 63, 74, 88, 91)

affectant les muscles de la face et des oreilles, ceux des yeux entraînant de fait du nystagmus, ceux des membres (contractions phasiques de flexion-extension expliquant le "pédalage" observé).

Des convulsions tonico-cloniques surviennent après quelques jours d'évolution sous l'effet d'une excitation par des stimuli auditifs.

.../...

b - Troubles comportementaux (secondaires)

Il s'agit surtout d'une hyperesthésie paroxystique (auditive mais aussi tactile) accompagnée de gémissements et de plaintes.

c - Autres signes observés

Les contractions toniques et cloniques sont associées à une nette altération de la respiration qui devient dyspnéique avec comme corollaire une forte cyanose des muqueuses (35b, 98). La température peut être augmentée du fait de la forte activité musculaire sans jamais être pyrexique ou hyperpyrexique (64).

2.1.2.1.3. Phase terminale

Elle est marquée par une succession de crises convulsives au cours desquelles la mort peut survenir. Elles sont surtout cloniques car, des contractions toniques, ne persistent que l'opisthotonos jusqu'à la fin. A l'opposé, un long coma peut s'installer aboutissant inmanquablement à la mort. Cette phase dure 8 jours en moyenne (35b, 90).

2.1.2.2. Diagnostic clinique (33)

On suspectera la NCC lorsqu'il y a atteinte de la démarche, des troubles du comportement associés à un syndrome convulsif. Les éléments épizootiologiques évoqués chez les bovins conservent toute leur valeur chez les ovins. Mais des confusions sont toujours possibles rendant nécessaire le diagnostic différentiel.

2.1.2.3. Diagnostic différentiel (35b, 36, 39, 91)

2.1.2.3.1. Au cours de la phase de début

a - Toxémie de gestation (36, 76)

Rencontrée couramment chez la brebis en fin de gestation gémellaire, elle est en rapport avec une période de sous-nutrition. L'alternance de phases dépressives pseudo-comateuses et de celles de mouvements involontaires l'écarte de la NCC.

.../...

b - Troubles oculaires (amaurose)

- **Encéphalomalacie focale symétrique du mouton**

Cette forme neurologique de l'entérotoxémie à *Clostridium perfringens* type D (toxine) sporadique apparaissent avec d'autres formes classiques (viscérites à anaérobies gangréneux (98) est très voisine de la NCC. Seul le laboratoire ou l'autopsie permettent de faire le diagnostic différentiel.

- Intoxication saturnique (ou saturnisme)

c - - Troubles cinétiques

- Ataxie enzootique de l'agneau (36)

Outre son évolution lente, à l'ataxie s'ajoute une paralysie flasque ascendante ou descendante (28). Dosages biochimiques du Cu et données nécropsiques en confirment l'étiologie.

- Tremblante

Frappant surtout les adultes, son évolution est lente avec parfois des formes prurigineuses associées aux tremblements.

- Syndrome de MAEDI-VISNA (23)

Il se distingue de la NCC par l'existence d'une parésie évoluant vers la paralysie avec incoordination. Mais ce sont les lésions qui sont les plus caractéristiques.

2.1.2.3.2... Au cours des phases d'état et terminale

- Mouvements involontaires = convulsions toniques

- Tétanos

En rapport avec une plaie ombilicale post-traumatique ou post-opératoire, il se caractérise par des contractures spastiques permanentes avec proscidence du corps clignotant (36).

b - Convulsions cloniques

Rencontrées en cas d'intoxications par les organomercurels, par les organochlorés, par l'azote non protéique, par les dérivés du Dipyridilium (36), par le Sélénium (49) ou par les plantes (93) comme l'oxalis, elles sont révélées par une enquête toxicologique et/ou alimentaire sérieuse. Des signes digestifs et/ou respiratoires sont généralement associés à ces convulsions.

c - Déplacements forcés

- Listériose (36, 103, 104) Février - Mars

D'incidence élevée, en Février-Mars, elle provoque une paralysie faciale unilatérale avec panophtalmie. Elle est hyperthermisante et son caractère infectieux se distingue de la NCC à travers les analyses cytologiques du LCR.

2.1.3. Chez les caprins (20, 88, cf)

2.1.3.1. Signes cliniques

La symptomatologie de la NCC chez cette espèce est très voisine de celle rencontrée chez les ovins.

Les premiers signes sont nerveux : excitabilité et port relevé de la tête peuvent faire suite à un prodrome diarrhéique.

Le début est marqué par une forte ataxie sensitivo-motrice et de la cécité. Des crises toniques avec apristotonos et tétaniques précèdent une phase de contractions cloniques se traduisant par des mouvements de pédalage, du nystagmus et du trismus.

L'animal meurt au cours d'une crise ou à l'issue d'un coma plus ou moins long (2 à 7 jours) (88).

2.1.3.2. Diagnostic clinique

Cécité, incoordination cinétique, convulsions toniques puis cloniques sont les mots-clés d'une suspicion de la NCC. Les éléments épizootiologiques transforment cette suspicion en une présomption.

2.I.3 Diagnostic différentiel (36, 76, 88)

- Ataxie enzootique

Déjà signalée chez les ovins (p. 16), elle atteint aussi le chevreau de moins de 4 mois et se distingue de la NCC par la paralysie flasque.

- Syndrome polyarthrite-leucoencéphalo-myélite caprin.

Chez l'adulte, les examens radiologiques sont d'un grand secours dans l'identification de cette affection proche aussi du VISNA-MAEDI. Chez le chevreau de 2 - 4 mois, son évolution lente et non fébrile complique le diagnostic qui n'est établi qu'après l'étude histopathologique.

2.I.4. Autres espèces affectées

2.I.4.I. Les ruminants sauvages

La NCC a été déjà décrite chez le daim, l'antilope et le cerf (20, 76, 79, 98). Des signes nerveux analogues à ceux des ruminants domestiques ont été rapportés. Le diagnostic clinique comporte donc les mêmes difficultés.

2.I.4.2. Monogastriques domestiques et sauvages

Signalée chez le cheval, le porc et le chien, la NCC demeure peu connue même si chez les animaux sauvages tels le renard (76) l'appellation de "paralysie de CHASTEK" laisse penser que ce signe domine le tableau clinique, constituant ainsi le principal élément du diagnostic. Chez le cheval, le diagnostic différentiel doit prendre en compte d'autres affections telles les encéphalopathies à Murrey Valley Virus ou à Ross River Virus (85).

Chez le singe, ataxie, abolition des réflexes, convulsions sans opisthotonos puis mort dans le coma, sont des signes notamment présents (95).

2.I.4.3. Espèce humaine : (syndrome de WERNICKE)

2.I.4.3.I. Manifestations cliniques (77)

Le syndrome de GAY-T-WERNICKE est cliniquement proche de la NCC. La tétralogie troubles psychiques (comportementaux) - troubles de l'équilibre (ataxie) - troubles du tonus et signes oculaires est présente succédant à des prodromes diarrhéiques. Cette ressemblance est plus prononcée chez l'enfant que chez l'adulte (77).

Les symptômes nerveux (27, 77) sont variés :

- Troubles psychiques

Ils se traduisent par la somnolence, des troubles caractériels, la perte de mémoire et la confusion.

- Troubles de l'équilibre : démarche ébrieuse et chutes en arrière fréquente.

- Troubles du tonus : hypertonie diffuse, plastique avec syncinésies d'opposition, mouvements anormaux athétosiques, **choréiques** ou choréo-athétosiques, tétanies.

- Troubles oculaires caractéristiques mais **inconstants**; ils correspondent à la lenteur ou à l'abolition du réflexe photomoteur, au nystagmus et parfois à la cécité.

Les paralysies des nerfs crâniens V, VII, VIII et IX ainsi que les crises convulsives peuvent s'y ajouter de façon très marquée chez l'enfant où en plus, l'opisthotonos est de règle (77).

Des signes additionnels sont possibles dus surtout à une atteinte myocardique rendant ainsi l'électrocardiogramme (EKG) nécessaire.

L'évolution, aiguë chez l'enfant, aboutit à la mort et dure quelques jours à quelques semaines (77, 95).

.../...

2.1.4.3.2. Diagnostic clinique (42, 77)

Le cadre de cette étude n'autorise aucun débordement. Toutefois, il faut distinguer le syndrome de WERNICKE des encéphalites et encéphalopathies familiales complexes (27) et du syndrome de LAWRENCE-MOON-BARDET (27, 74, 75).

2.2. ETUDE NECROPSIQUE (36, 40, 64, 76, 96, 98)

L'étude nécropsique (lésions macroscopiques) est souvent le seul moyen d'établir un diagnostic étiologique sans équivoque. Elle est effectuée à l'occasion de la mort du sujet ou après euthanasie en phase avancée de la maladie.

Les principales lésions de la NCC se localisent au SNC. Le myocarde ou le foie peuvent être atteints de façon inconstante. Il s'agit d'un "oedème cérébral" avec congestion des méninges qui présentent de petites hémorragies. Les méninges ont l'aspect humide, luisant. Une nette inflation des ventricules latéraux se traduit par l'augmentation du volume du LCR. La substance des hémisphères cérébraux est ramollie, dégénérée sous forme de foyers d'amincissement symétriques dans les régions occipitale et pariétale. De faible étendue, ces zones déflatées sont souvent de coloration jaunâtre sur 1 à 20 mm et peuvent être facilement mises en évidence à la section par l'usage d'un fixateur (formol) ; elles demeurent molles et sont fluorescentes sous rayons UV à 350 nm (61).

La dilatation des ventricules latéraux doit être distinguée des "hernies du cerveau" rencontrées chez le chien, le cheval, la chèvre et le chat et cliniquement proches de la NCC (54).

CHAP. 3 E T U D E B I O L O G I Q U E

3.1. DONNEES HISTOPATHOLOGIQUES (12, 16, 20, 36, 62, 95, 98)

Les lésions microscopiques sont présentes à tous les échelons du SNC : cortex cérébral, Cortex cérébelleux, région bulbo-protuberantielle. L'analyse des

... ..

.../...

caractéristiques cytologiques du LCR est un élément supplémentaire de diagnostic étiologique, Cependant, il faut noter que des structures plus profondes - thalamus, mésencéphale, putamen, noyau dorsal du X, olive bulbaire - peuvent être lésées (77).

3.I.I. Lésions du SNC

3.I.I.I. Lésions du cortex cérébral

3.I.I.I.I. Dans la substance grise

La couche I moléculaire présente des images de dégénérescence neuronale. Mais le processus concerne surtout la couche II granulaire externe composée surtout de petites cellules pyramidales (72). Le neurone atteint montre une lyse des corps de Nissl ou tigrolyse, une rétraction du corps cellulaire dont le cytoplasme est devenu homogène et fortement acidophile ou plutôt une pycnose nucléaire nette aussi bien en phase de début qu'en phases d'état ou terminale.

La généralisation de ces lésions à plusieurs cellules pyramidales confère à cette substance un aspect poreux, "spongieux", chaque cellule semblant comme logée dans une large cavité optiquement vide dont elle n'occupe qu'un pôle. Certaines cellules sont remplies de granulations éosinophiles faisant suspecter des glucurono-peptido-glycanes. Leur noyau est arrondi et leur cytoplasme étoilé. Ce sont ces lésions qui forment l' "oedème périneuronal".

Les "éléments de la glie" (98) présentent l'image d'une dégénérescence diffuse avec absence de manchons périvasculaires ou d'amas microgliaux. Normalement, de 20 à 25 μ m (72), l'espace intercellulaire s'élargit formant des cavités de taille variable. Très petites au début, elles correspondent à des éléments dendritique issus des cellules pyramidales. La "spongiose" de la "couche des cellules pyramidales" (98) est contemporaine à une "vacuolisation" de la couche moléculaire I.

Les éléments vasculaires sont aussi atteints quoique de façon non constante (77) : inflation des gaines de VIRCHOW - ROBIN, stase accompagnée de réactions des cellules endothéliales ou périthéliales.

.../...

3.I.I.1.2. Dans la substance blanche

Les lésions sont aussi dégénératives. En effet, ballonnisation et atomisation en ovoïdes des gaines myéliniques, imbibition et colorabilité prononcées des cylindraxes couplées à une prolifération massive des cellules du stroma sont les phénomènes les plus rencontrés.

3.I.I.2. Lésions du cortex cérébelleux

3.I.I.2.1. La substance grise

Elle présente les mêmes lésions que dans le cortex cérébral. Ce sont les cellules de PURKINJE qui sont surtout le siège de phénomènes de tigrolyse et de rétraction. La couche des cellules de PURKINJE accuse la même dissociation en cavités reproduisant ainsi gliose et spongieuse.

3.I.I.2.2. La substance blanche

C'est surtout celle des pédoncules cérébelleux qui fait l'objet de processus de "vacuolisation" à un bien moindre degré. Les lésions vasculaires sont beaucoup moins marquées.

3.I.I.3. Lésions de la région bulbo-protubérantielle

Des lésions dégénératives importantes affectent les faisceaux des fibres nerveuses myéliniques des tractus cérébro-spinaux. Des images de vacuolisation des gaines de myéline renvoient à la spongieuse du cortex. Elles traduisent l'extension somato-axonale du processus dégénératif neuronal.

Tigrolyse, rétraction cellulaires, excentration nucléaire et cellulolyse des neurones ganglionnaires et des noyaux de la substance réticulée sont les principales lésions dans cette région qui comprend les noyaux moteurs des (12 paires de) nerfs craniens. Sa substance blanche montre aussi des lésions de dégénérescence wallérienne somato-axonique.

.../...

La détérioration des structures corticales cérébelleuses et cérébrales ainsi que la lamination de la substance blanche sont les éléments de base de toute tentative de la recherche physiopathologique.

3.1.2. Caractéristiques cytologiques du LCR (36, 62)

L'analyse des constituants cellulaires du LCR est une donnée cytologique de première importance (Tableau 3) permettant de distinguer les (myélo) encéphalites des autres encéphalopathies. En cas de NCC, outre l'augmentation de la pression du LCR (36) (supérieure à 200 mm), la formule cellulaire révèle une pléocytose légère ou importante avec quelques monocytes et parfois de nombreux érythrocytes.

3.2. DONNEES BIOCHIMIQUES (13, 20, 36, 39, 63)

L'analyse biochimique est d'un apport décisif dans l'établissement d'un diagnostic de certitude sur l'animal moribide.

3.2.1. Paramètres sanguins (10, 16, 19, 105)

3.2.1.1. Témoins de l'activité thiaminique

La pyruvicémie et la lactacidémie sont augmentées chez l'animal malade (Tableau 4). Elle n'est qu'indicative et n'autorise pas de conclure avec certitude à la NCC, une forte activité musculaire pouvant produire le même effet.

.../...

Tableau 6 : RESULTATS DES EXAMENS CYTOLOGIQUES REALISES CHEZ
DES BOVINS SAINS ET DES BOVINS ATTEINTS D'IS, DE NCC et LE MELITS (61)

Bovins testés n = 37	Numération Exprimée par X/3 (g - 28) à (g + 25)		Formule cellulaire en p. 100 ($\bar{X} \pm S_x$)			
	Cellules nucléées	Erythrocytes	Lymphocytes	Monocytes	Neutrophiles: granulocytes	Phagocytes
Animaux témoins n = 20	6/3 (2/3 - 18/3)	0/3a	63a ± 13,8	33 ^a ± 13,7	0 ^a	4 ^a ± 3,7
IS (n = 6)	55/3b (2/3 - 1298/3)	0/3a	64 _a ± 7,8	33 _a ± 8,5	0 ^a	3 ^a ± 2
NCC (n = 6)	277/3b (15/3 - 5310/3)	220/3b (0/3 - 110700/3)	19 ^b ± 12,7	50 ^b ± 23,7	5a	16 ^a ± 25,0
MELITS (n = 5)	1720/3 (208/3 - 14260/3)	0/3a	2 ^b ± 1,8	17 ^a ± 18,0	81 ^b ± 18,9	0 ± 0,5

a. = Il n'existe pas de différence significative entre valeurs d'une même colonne avec le même index.
g. = Moyenne géométrique.
s. = Déviation standard.

Tableau 4 : AUGMENTATION DES TAUX DE PYRUVATE ET
DE LACTATE SANGUINS CHES LES SUJETS A NCC (36)

	Animal normal	Animal malade
Lactate	4 - 12 mg/ml	20 - 30 mg/ml
Pyruvate	0,6 - 0,9 mg/ml	1,4 - 1,8 mg/ml

L'activité transcétolasiq ue érythrocytaire connaît une déplétion alors que l'effet TPP - obtenu par adjonction de TPP aux érythrocytes - augmente (Tableau 5). Cette donnée est la plus précoce et la plus fiable dans le diagnostic expérimental de la NCC.

Tableau 5 : DIMINUTION DE LA TCA ET AUGMENTATION DE L'EFFET TPP
CHEZ DES BOVINS A NCC (36)

(36 modifié)

Bovins sains		Bovins à NCC	
TCA ^I	TPP ² effet	TCA ^I	TPP ² effet
63,6	7,9	22	137

1. en M de ribose-5-phosphate utilisée par g d'hémoglobine et et par heure à 37° C.

2. p. 100 d'augmentation de l'activité transcétolasiq ue (TCA) après adjonction de TPP.

.../...

L'augmentation des taux des acides glyoxylique, acide α -cétoglutarique, phénylpyruvique et hydroxyphénylpyruvique témoigne aussi d'une perturbation de l'activité thiaminique (91).

3.2.1.2. Éléments minéraux (16, 91, 96, 98)

Les normes biochimiques sanguines des principaux minéraux ne sont pas modifiées lors d'une NCC (Tableau 6).

Tableau 6 : COMPORTEMENT (TENEUR) DE CERTAINS MINÉRAUX DU SANG LORS DE NCC

(en mmole, l⁻¹)

Minéral	Animal sain	Animal à NCC
K	4 à 6,08 (83) (38)	3,5 ± 1 (96)
Cu, P	-	0 variation
(96) Ca	2,8 ± 0,03	0 variation
(96) Na	150 ± 3	
(96) Mg	0,76 ± 0,07	

Sources : (96), (83), (38).

La connaissance de ces normes permet de situer la NCC par rapport aux suspicions cliniques d'intoxication par le Cu, d'Ataxie enzootique, d'hypomagnésémie (9), ou d'hypophosphémie. Celle-ci est associée à l'hypermagnésémie et à l'hypolécithémie, observée en cas de NCC, dans la paralysie périodique familiale de l'espèce humaine (27, 77, 98).

.../...

... ..

3.2.1.3. Variation artério-veineuse (95)

De toute les substances étudiées - glutamine, acide glutamique, D-3 hydroxybutyrate, glucose - seul le glucose présente une variation de différence artério-veineuse. En cas de NCC spontanée ou induite (96), cet élément n'est pas d'un apport décisif pour le diagnostic mais il permet de pousser la suspicion à la présomption. Ainsi, le rôle excitateur attribué à l'acide glutamique n'est pas lié à une quelconque modification des concentrations artério-veineuses en cas de NCC.

3.2.2. Paramètres tissulaires

Après l'érythrocyte (10), d'autres tissus présentent des altérations de teneur en thiamine lors d'une NCC (Tableau 7).

Tableau 7 : DIMINUTION DE LA CONCENTRATION TISSULAIRE EN THIAMINE

(en µg/g M.S.) (36) modifiés

Tissu/organe	Bovins sains	Bovins à NCC	p. 100 de variation
Foie	2,81	0,613	- 78
Coeur	2,81	0,549	- 80
Cerveau	1,40	0,301	- 78

Le cerveau n'est pas l'organe le plus affecté par la baisse de la teneur en Vitamine B₁ des tissus ou des organes. Les reins, les parois du rumen et du gros intestin connaissent aussi une diminution de ce taux (63).

Les teneurs des principaux minéraux (Mg, Ca, Na, K) dans le cerveau ne sont pas modifiées (96).

.../...

3.2.3. Analyse du LCR

Du fait de la barrière hémato-méningée (72), l'analyse de certains paramètres biochimiques du LCR semble constituer un prolongement nécessaire de celle des paramètres sériques ou plasmatiques.

En fait, elle conclut à l'absence d'anomalies biochimiques significatives (36).

3.2.4. Analyse du contenu gastro-intestinal

L'étude biochimique du contenu gastro-intestinal concerne l'évaluation de son activité thiaminasiq. En rapport avec certaines données bactériologiques (augmentation des bactéries Gram⁻), cette activité est accrue en cas de NCC (31, 36, 57, 66, 86) (Tableau 8)

Tableau 8 : AUGMENTATION DE L'ACTIVITE THIAMINASIQUE DES FECES
ET DU JUS DE PANSE (EN UNITES D'ACTIVITE)

	Moutons sains		Moutons à NCC	
	Fécès	jus	Fécès	jus
Moyenne	7,1	7,1	20,1	21,6

Source : (36) modifiés

De toutes les données biochimiques, les témoins de la baisse de l'activité thiaminasiq, et surtout la diminution de l'activité transcéolasiq érythrocytaire, ainsi que l'augmentation de l'activité thiaminasiq sont de loin les plus fiables et les plus précoces pour l'établissement d'un diagnostic sur l'animal encore vivant.

3.3. DONNEES BACTERIOLOGIQUES

Les examens bactériologiques des fécès ou/et du contenu ruminal révèlent une modification de la flore digestive même si la distribution des différents types

.../...

morphologiques est respectée (46). En effet, alors que les bactéries Gram⁺ passent de 16,4 p. 100 à 10,5 p. 100, les germes Gram⁻ augmentent de 77,9 p. 100 à 89,3 % chez les bovins atteints de NCC ; la flore Gram⁻ est toujours prédominante, mais les coccobacilles Gram⁻ passent de 3,7 % à 33,7 % alors que dans le même temps les coccobacilles Gram⁺ ne sont plus détectables (46).

Ces données sont à mettre en rapport avec le métabolisme de la thiamine aussi bien dans sa destruction (activité thiaminase,) que dans sa synthèse (teneur en thiamine du contenu intestinal) (31, 40, 66, 78). La diminution des Gram⁺ au profit des Gram⁻ ne suffit pas pour distinguer la NCC des agneaux, des chevreaux et des veaux des affections diarrhéiques telles que l'entérotoxémie à *C. perfringens* type D ou les entérites à *E. coli* (68) du simple point de vue bactériologique. Toutefois, ces données contribuent à expliquer l'installation des carences directes ou indirectes et permettent de distinguer la NCC de la listériose et de la MEITS.

3.4. AUTRES DONNEES EXPERIMENTALES

3.4.1. Enregistrements électrocardiographiques

L'existence possible de lésions microscopiques du myocarde en cas de NCC (40, 77, 98) ainsi que la baisse de la teneur thiaminique du coeur (Tableau 7) justifient amplement le recours à un électrocardiogramme (EKG) pour préciser le diagnostic et affirmer le pronostic. En effet, étant donné le rôle important du K (et du Na) dans l'excitabilité du myocarde (4) et dans l'activité du tissu nodal (45), l'EKG peut rendre compte de la souffrance myocardique ou nodale.

3.4.2. Autres techniques

L'électroneurographie (100), l'écho encéphalographie (25), l'électroencéphalographie (52, 74) ainsi que l'autofluorescence (61) sont des méthodes coûteuses et difficiles à mettre en oeuvre chez les animaux atteints de NCC mais dont l'apport reste incontestablement important dans la compréhension de la NCC spontanée ou expérimentale.

.../...

En médecine humaine, l'encéphalographie gazeuse fractionnée (102) et l'échoencéphalographie sont d'un intérêt certain lorsque la symptomatologie fait suspecter aussi bien une tumeur ou un abcès du cerveau que le syndrome de WERNICKE.

Les données expérimentales améliorent ou précisent le diagnostic grâce auquel un traitement peut être instauré.

CHAP. 4. T R A I T E M E N T . E T P . R O . P . H Y . L A X I E

4.1. T R A I T E M E N T (8, 17, 35, 40, 64, 76, 88)

La thérapeutique actuelle repose sur une reconnaissance précoce de la NCC sans laquelle elle risque d'être inopérante (64, 76).

4.1.1. Traitement "spécifique"

Le traitement est basé sur l'administration de vitamine B₁ (tableau 9). Toutefois, s'il faut tenir compte de l'activité thiaminase I et de la présence de co-substrats (acide nicotinique, nicotinamide, ..), une association de vitamines du groupe B serait plus indiquée (35b).

La thiamine, sous les formes chlorhydrate ou mononitrate, administrée par voie intraveineuse est totalement éliminée au bout de 24 heures (35b, 97). Après trois heures, le taux de thiamine revient à son niveau initial. C'est pourquoi d'autres formes à excrétion plus lente telles que la Thiamine Propyl Disulfate (TPD) ou la Thiamine Tétrahydro Furfuryl Disulfate (TFD) dont la demie-vie est de 24 heures et ne sont pas détruites par les thiaminases (76) sont plus conseillées. Elle présentent donc l'avantage de ne nécessiter qu'une seule injection par jour.

Les doses doivent être fortes d'emblée et administrées le plus tôt possible afin d'augmenter les chances de guérison et de réduire l'éventualité de séquelles neurologiques (35b).

.../...

Animal	Substance	Dose et voie	Modalités	Réponse au traitement
Veau Brebis Chèvre	Chlorhydrate	200-500 mg en i.v. (76)	1 injection	moyenne : 6-8H
	de	ou	toutes les 3 heures	extrême : 3 jours.
	thiamine	1/2 dose en i.v.	pendant	(35b, 64, 76)
	ou mononitrate de thiamine	1/2 dose en i.m (35b),	1 à 3 jours.	
	(35b, 64, 76).			
Agneau	.	100 - 200 mg en i.v (35b)	(76)	
Bovin adulte		1 000 à 2 000 mg en i.V. (35b)		
Moyenne (toutes espèces: malades ou suspectées)		2 - 4 mg/kg P.V. en i.V. (35a, 35b)		"

Tableau 9. Traitement "spécifique" de la NCC à base de thiamine.

Sources : (35a, 35b, 64, 76).

4.1.2. Traitement symptomatique (tableau 10)

L'application de ce traitement, bien que souvent négligée, permettrait de combattre l'"oedème cérébral" (64). Il deviendrait nécessaire lorsque l'on intervient aux stades avancés de la NCC. L'association thiamine-vitamine C voire avec des venins de serpents tel celui de *Crotalus horridus* est aussi préconisée (35b)

Tableau 10 : TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE LA NCC

Substance	Dose et voie d'administration	Auteur (s)
Corticoïdes		
Dexaméthasone	I - 2 mg PV i.v	(64)
Prednisone	I - 4 mg/kg PV en i.v	
Mannito solution à 20p 100	I - 2 mg/kg PV en i.v	(64)
Furosemide	I mg/PV en i.v	(64)

L'adjonction de méthionine et autres hépato-protecteurs allonge la liste des drogues à utiliser sans accroître réellement l'efficacité de la vitaminothérapie. Tout compte fait, en l'absence de diagnostic précis et par conséquent de traitement adéquat, l'euthanasie devient envisageable dans le but d'étudier les lésions par ailleurs pathognomoniques.

4.2. PROPHYLAXIE (Eléments de)

L'inconsistance des données épizootiologiques et les imprécisions relatives à l'installation d'une carence en thiamine interdisent l'élaboration de règles prophylactiques efficaces (356). Ces insuffisances réduisent la prophylaxie de NCC à un ramassis de principes généraux.

Toutefois, les régimes riches en concentrés peuvent être supplémentés en thiamine à raison de 3 à 10 mg/kg d'aliment (64). Les jeunes animaux plus exposés que les adultes doivent bénéficier d'un apport quotidien estimé à 1 mg/kg de poids vif (35b).

En effet, outre la quantité plus élevée que chez l'adulte de thiaminases ruminales (30, 32) et leurs faibles réserves hépatiques en thiamine (31), leur besoin journalier est estimé à 0,5 mg/kg de poids vif (76).

=====

IIème PARTIE : ETUDES ANALYTIQUE
ET
SYNTHÉTIQUE

CHAP. 1. PRESENTATION DES HYPOTHESES
ETIO - PATHOGENIQUES

A l'ambiguïté de certaines données descriptives (circonstances d'apparition, indices de santé,...) concernant la NCC correspond l'incertitude en matière d'étiologie et de pathogénie. Plusieurs hypothèses ont été formulées.

1.1. HYPOTHESE TOXICOLOGIQUE

Les intoxications par le Se, le Pb, le Hg, l'As les plantes toxiques ou les toxines fongiques ont été écartées depuis 1956 (13, 49). De même, la suspicion portée sur le chlorure de Na s'est révélée sans fondements même si dans les troubles neurologiques de faible morbidité, l'intoxication doit être cliniquement suspectée (98).

1.2. HYPOTHESE INFECTIEUSE

Cette théorie, invoquée du fait des caractéristiques épizootiologiques de la NCC, a été définitivement abandonnée. En effet, tous les essais de mise en évidence d'un agent infectieux ont échoué. De même, toutes les tentatives de reproduction de la maladie par injection de broyats de lésions, de sang ou de LCR par toutes les voies y compris la voie intra-cérébrale n'ont rien donné (20, 98). En outre, l'absence de réaction leucocytaire finit d'enlever toute crédibilité à une hypothèse infectieuse.

1.3. THEORIE METABOLIQUE

Après l'exclusion des théories toxiques et infectieuses, des auteurs (22) ont proposé l'hypothèse d'une carence en vitamine B₁. Celle-ci est basée sur les études théoriques sur la thiamine ainsi que sur le succès de la vitaminothérapie (13, 20, 35b, 40, 98).

1.3.1. Thiamine : études théoriques (60, 60b, 79)

1.3.1.1. Structure (35a, 37, 60b, 79, 82, 95, 97, 101)

La vitamine B₁ ou thiamine ou aneurine est une substance dont la molécule est constituée de deux noyaux, (schéma 1) : un noyau pyrimidique et un noyau thiazol-

.../...

1.3.1.2. Sources et Besoins

1.3.1.2.1. Sources

Diverses plantes, fruits ou grains contiennent la vitamine B₁ dans des proportions variant de 0,9 à 0,50 mg/100 g (55, 79, 95). En particulier, l'orge et le foin contiennent respectivement 2,4 mg/kg et 1,9 mg/kg (32). Outre l'alimentation (11), la flore digestive produit de la thiamine dans l'ordre de 1 à 2 mg/jour (78, 79, 82, 98). En fait, ces deux sources sont complémentaires et liées. Ainsi, chez les animaux recevant une ration à base de céréales, l'introduction de certains sels minéraux - bicarbonate de K, phosphates de Na, Ca - modifie la composition de la microflore ruminale et/ou intestinale en renforçant la prédominance des germes Gram⁻ ruminiaux et surtout des bacilles (65) dont on connaît le rôle dans la synthèse ou dans la destruction de la thiamine.

Les lipides et les protides en "épargnant" la thiamine, contribuent à en stabiliser voire en augmenter les apports exogène et endogène (37).

1.1.2.2. Besoins en thiamine

L'estimation des besoins en thiamine tient compte de plusieurs facteurs où l'espèce, l'âge des sujets, le niveau de consommation et/ou le stade physiologique prédominent (Tableau 11).

.../...

Tableau 11. Besoins journaliers en thiamine

Animal Espèce	Poids/âge	Besoins quotidien	Auteurs(s)
Poulet	Inférieur 2 mois	2 mg/kg d'aliment	(14)
Pigeon	300 g	6 Mg	(79)
	400 g	12 Mg	
	500 g	18 Mg	
Ovin adulte	-	2 - 4 mg	(76)
Bovin	-	10 g/animal	(14)
Ruminant	-	1 - 2 mg/kg, PV	(32, 37)
Chien	6 kg	25 Mg	(79)
	8 kg	35 Mg	
	10 kg	54 Mg	
Homme	-	1 mg	(37, 55, 77, 82, 95)

Il semble que ces besoins soient plus élevés chez les jeunes sujets (29) (32). De même, les régimes hyperénergétiques ainsi que les entéropathies accroîtraient la demande en thiamine de façon non négligeable (32, 35c).

I.3.I.3. Propriétés physico-chimiques et dosage

I.3.I.3.1. Propriétés physico-chimiques

La thiamine (chlorhydrate de) ou 3 - (4' amino- 2' méthyl - pyrimidyl - 5' méthyl) - 5 hydroxyéthyl - 4 - méthyl thiazolium est soluble dans l'eau (1 g/ml, l'alcool méthylique et l'alcool éthylique à 95 p. 100 (1 g/100 ml) ainsi que dans l'alcool absolu (1 g/315 ml) (37, 50a, 79). Elle est par contre insoluble dans l'éther, l'acétone, le chloroforme et le benzène (79).

Incolore, non fluorescente (37) la thiamine cristallise à 250°C (en solution alcoolique) en se décomposant en 3 formes de cristaux :

- une forme I dite orthorhombique,
- " " II monoclinique,
- " " III (79).

Optiquement inactive (79), son spectre d'absorption en U.V. comporte 2 pics, l'un à 2350 Å, l'autre à 2670 Å (37). La thiamine est thermolabile (37) et se comporte comme un amphotère : instable en milieu alcalin, stable en milieu acide (60a, 79).

I.3.I.3.2. Méthodes de dosage

Plusieurs méthodes ont été proposées pour doser la thiamine plasmatique, urinaire ou tissulaire. Outre les méthodes biologiques d'utilisation plutôt difficile et lente (79), il existe des méthodes microbiologiques (60a, 79), des méthodes physico-chimiques et enfin des méthodes chimiques (79, 82, 95, 97).

a - Méthodes microbiologiques (60a, 79)

Ce principe de ces méthodes réside dans la capacité d'utilisation de la thiamine par certains micro-organismes chez lesquels elle constitue un facteur de croissance. Qualitative au début, elles ont évolué pour devenir quantitative.

.../...

Elles utilisent :

- des levures (Yeast Fermentation Method),
- des champignons (Phycomyces Assay Method),
- d'autres microorganismes tels Staphylococcus aureus, Glaucoma piriforme, Streptococcus salivarius, Saccharomyces macedoniensis, Lactobacillus fermenti, et L. viridescens.

b - Méthodes physico-chimiques

Parmi ces méthodes, la cristallisation de la thiamine en solution d'iodure mercurée de K et la spectrométrie basée sur l'étude des bandes d'absorption des U.V. sont les plus signalées (37, 79, 95).

c - Méthodes chimiques

De loin les plus utilisées, il faut citer le Formaldehyde-azo Test comportant moins de 5% d'erreur (79) et surtout le Test au thiochrome ou Thiochrome Method (37, 60a, 55, 82, 95, 97) très indiqué pour doser et la thiamine plasmatique ou sanguine et la thiamine tissulaire.

I.3.I.4. Métabolisme (20, 47, 79, 82, 97)

I.3.I.4.I. Absorption et distribution (96)

Chez les ruminants, la thiamine alimentaire ou endogène serait en partie absorbée par le rumen (35a, 20). D'une façon générale, il est admis que l'absorption de la thiamine se fait selon 2 modes :

- un mode actif avec phosphorylation au moment du passage
- un mode passif par diffusion transmembranaire (20).

L'étude de la distribution de la thiamine (97) a montré :

.../...

- qu'il existe dans le plasma une forme libre, une forme liée aux séro-albumines - cette fixation pouvant être étendue aux globulines lorsque les quantités sont élevées -, ainsi que les formes mono ou biphosphorylées avec prédominance du DPT ou TPP ;

- que dans l'urine, la forme libre est plus importante, les formes phosphorylées étant normalement réabsorbées ;

- que les dérivés phosphorylés, mono, Di, Tri-phosphate de thiamine (MPT, DPT, TPT) sont plutôt tissulaires et non circulants.

De plus, tout excès étant éliminé, la thiamine n'est pas stockée mais seulement localisée selon une fixation préférentielle dans le myocarde, les hépatocytes, les néphrocytes, le cerveau, le muscle squelettique, la rate, les surrénales, le poumon, les leucocytes, les érythrocytes et enfin le plasma et le LCR (20, 35a, 82, 95, 97).

L'élimination de la thiamine se fait par les voies urinaire pour les dérivés sulfurés, la thiamine libre et les dérivés pyrimidiques et surtout fécale pour la vitamine B_I non absorbée et les formes synthétisées par la flore digestive (37, 97).

1.3.1.4.2. Incidences métaboliques (97)

La thiamine injectée n'entraîne pas de modifications ioniques plasmatiques ou urinaire. Toutefois, la thiaminémie est directement proportionnelle à la kaliémie à partir du seuil de 10 meq/l et à la chlorémie (97). Cette observation est à mettre en liaison avec l'hypokaliémie signalée dans la NCC (Tableau 6).

Des "médiateurs" chimiques du cerveau comme la noradrénaline et le 5 - hydroxy-tryptamine ne sont nullement modifiés dans leurs effets par la thiamine qui, semble-t-il, ne possède aucune action neuroleptique de type réserpine (97).

1.3.1.4.3. Action métabolique (3, 18, 34, 46, 59a, 59b, 77, 80, 98, 103)

C'est sous forme estérifiée (DPT, TPT) (80 p. 100) que la thiamine intervient comme coenzyme dans le métabolisme énergétique de l'organisme (20) et en particulier dans celui du cerveau (46). Il semble que celui-ci n'oxyde pratiquement que les

.../...

glucides (46, 79).

Il est admis que la phosphorylation de la thiamine se fait dans les hépatocytes (80 p. 100), les parois du tube digestif, les érythrocytes et les cellules du cortex (20, 34, 35a). Quant à l'oxydation des glucides, elle se fait selon deux schémas ((schéma 3 et 4).

Il faut remarquer que dans le cycle de WARBURG-CHRISTIAN-DICKENS, l'acide est obtenu grâce à une série d'oxydation et non par dislocation progressive de composés glucidiques (schéma 3).

Schéma 3

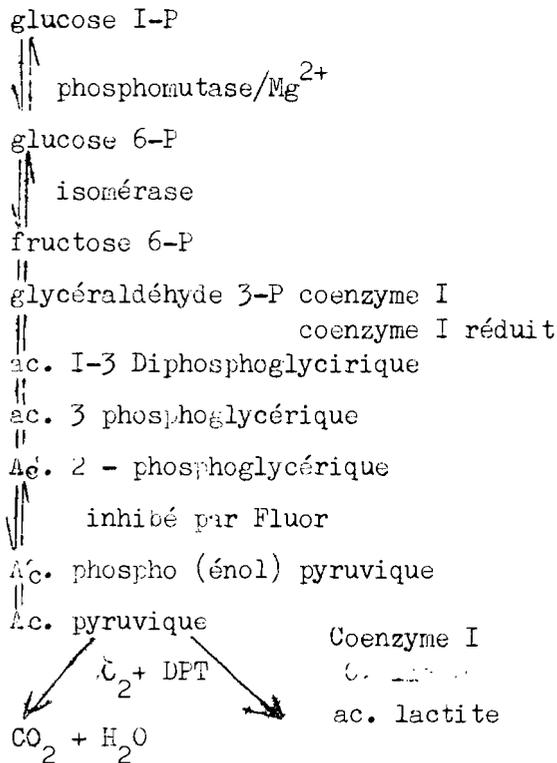


Schéma d'Emden - Meyerhof
 (46)

Schéma 4

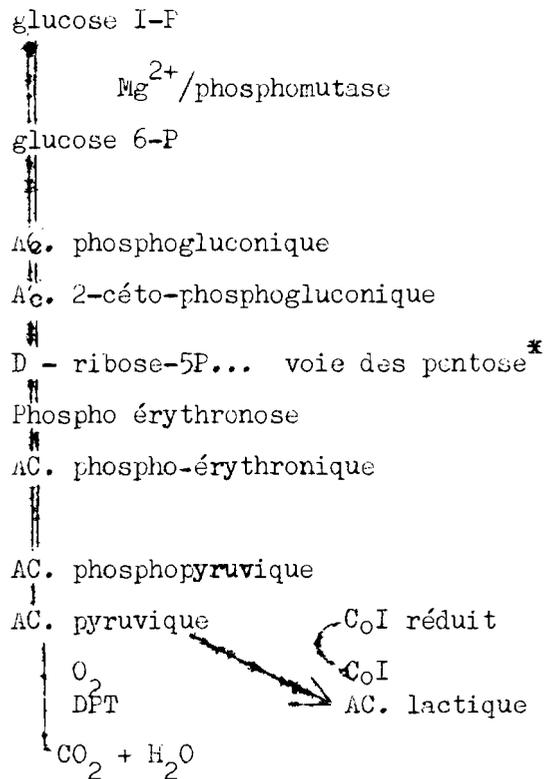


Schéma de WARBURG - CHRISTIAN -
 DICKENS (46).

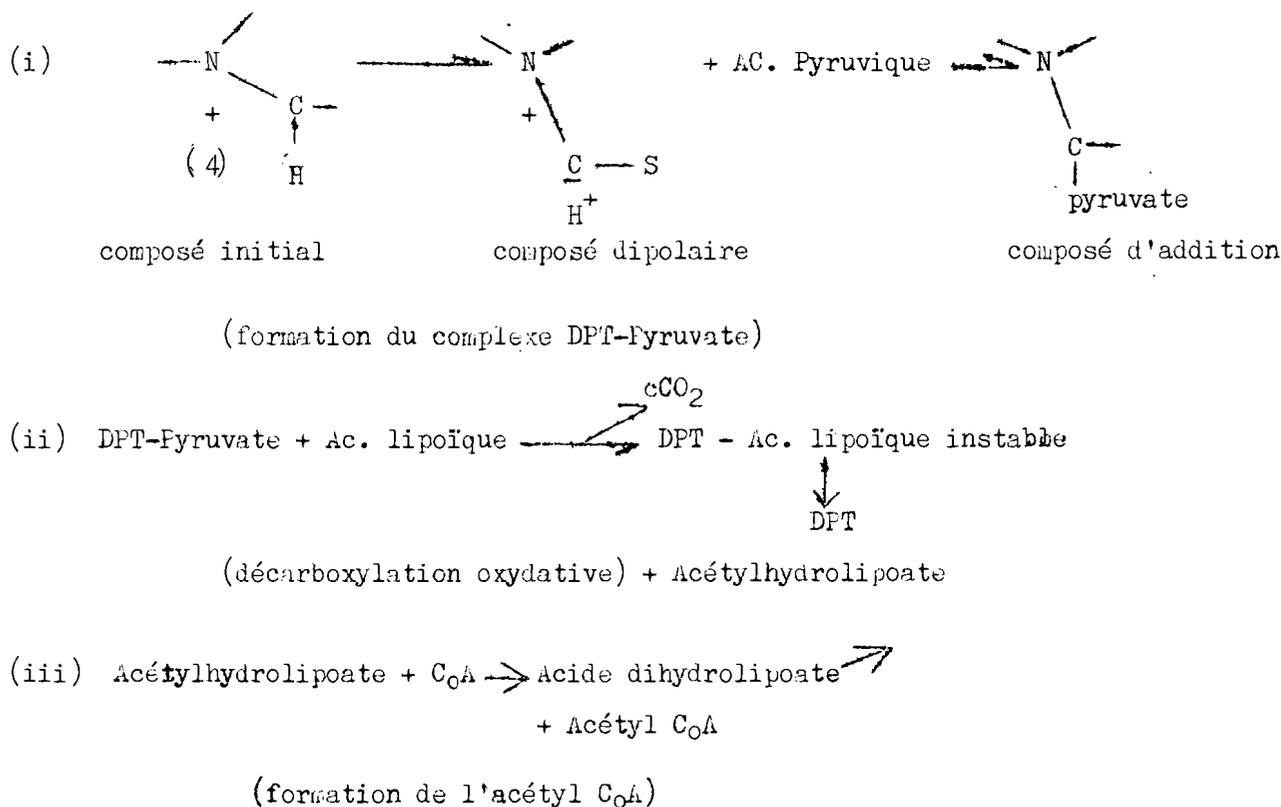
* Réaction non détaillée.

.../...

La thiamine sous forme DPT est un groupement prosthétique qui intervient comme coenzyme de plusieurs apoenzymes du système K de la classification d'AUDIGIE (3) : la pyruvate décarboxylase responsable de la décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique (schéma 5) l'α-acétoglutarate décarboxylase dans le système de KREBS (schéma 6), la tryptophane oxydase (schéma 8) et enfin la transcétolase importante dans la voie des pentoses (schéma 7) (3, 37, 47, 60a, 60b).

I.3.1.4.3.1. Vitamine B₁ et décarboxylation de l'acide pyruvique

Le DPT constitue l'initiateur de cette réaction qui requiert le concours du coenzyme A (C₀A) formé par l'Adénine-Ribose-Tréosphate et une pantéine, des ions Mg²⁺ nécessaires à la formation de la liaison DPT-APOENZYME (37, 79) ainsi que l'acide lipoïque dans sa forme réduite (60a, 60b, 101). Le processus, élucidé par BRESLOW (60a), comporte 5 étapes présentées en 3 stades : la formation du complexe pyruvate-coenzyme grâce au site 4 (schéma 2), la décarboxylation oxydative et la formation de l'acétyl C₀A (schéma 5) (37).



.../...

Schéma 5

Décarboxylation de l'acide pyruvique.

La régénération de l'acide lipoiique se fait par réduction de l'acide hydrolipoiique en présence du couple rédox $FAD^+/FADH_2$ (37).

Selon la théorie métabolique, l'accumulation de pyruvate est la conséquence du blocage de cette réaction au stade (i) par défaut de thiamine (DPT). Il en résulte aussi en amont un tassement comparable dans les cycles de WARBURG-CHRISTIAN et d'EMBDEN-MEYERHOF et une déviation de l'oxydation de l'acide pyruvique notamment vers la voie anaérobie, lactacidémogène ou vers une autre voie de substitution au cycle de KREBS telle le système de WARBURG-KEILIN.

I.3.1.4.3.2. Vitamine B₁ et décarboxylation de l'acide α -cétoglutarique

Cette réaction est régie par le même principe que précédemment. Elle suit les mêmes étapes et conduit à la formation de succinyl CoA à partir de l'acide α -cétoglutarique (37, 59a, 95, 98).

D'après la théorie métabolique, le défaut de thiamine est suivi du blocage des cycles de KREBS (avec accumulation d'acide α -cétoglutarique) et de SZENT-GYORGY (par défaut de succinyl CoA) (schéma 6).

La théorie métabolique trouve ou perd son fondement dans l'existence ou l'absence des cycles de WARBURG-DICKENS, de KREBS, de SZENT-GYORGY et d'EMBDEN-MEYERHOF dans le cerveau. Toutefois, l'oxydation du pyruvate (voie aérobie) est possible dans le cerveau puisqu'il y existe des acétyl-CoA synthétases, des isocitrate déshydrogénases et de la succinate déshydrogénase inhibée par le malonate (47). De plus la synthèse d'acide citrique y est possible (47, 79).

.../...

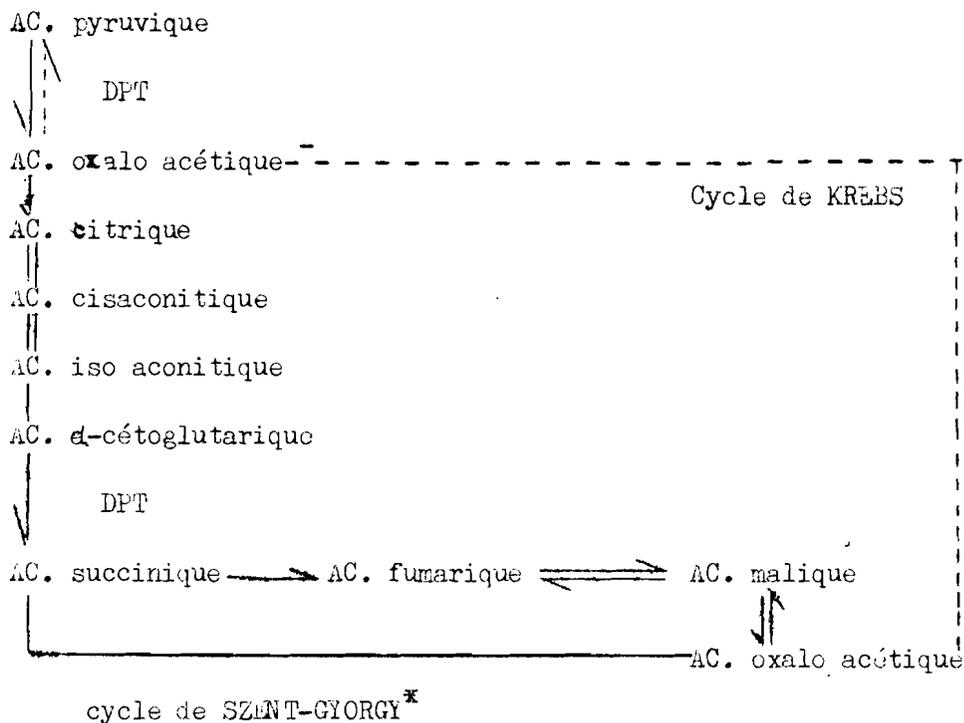
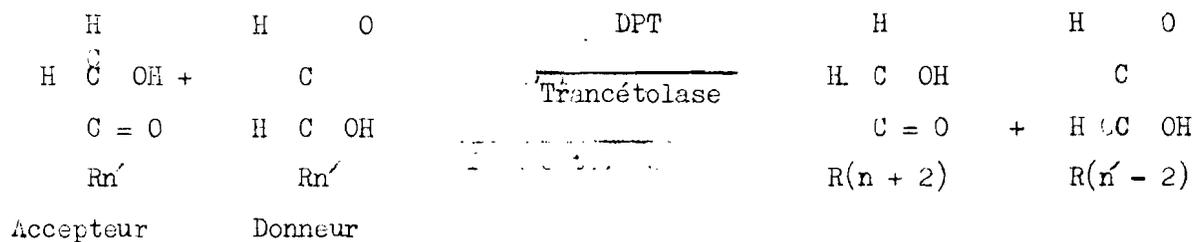


Schéma 6 : Cycles de KREBS et de SZENT-GYORGY

* le second fonctionne comme une portion du premier (47)

.. I.3.I.4.3.3. Vitamine B₁ et voie des pentoses

Le rôle de la thiamine (DPT) consiste à transporter un groupement cétyl (schéma 7) selon le principe suivant (37) :



.../...

I.3.I.4.3.4. Vitamine B₁ et catabolisme du tryptophane

La DPT est le facteur coenzymatique de la tryptophane-oxydase responsable du catabolisme du tryptophane dégradé en formylcynurénine (schéma 8) :

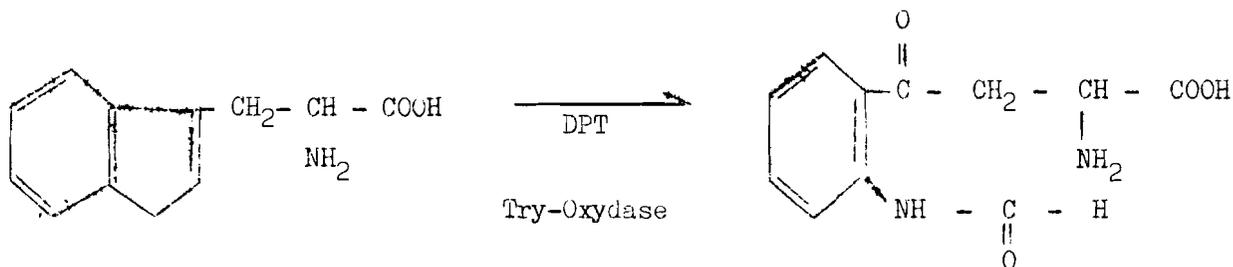


Schéma 8, oxydation du tryptophane (37)

La formyl cynurénine est progressivement dégradée en présence d'O₂, de vitamine B₁₂, de vitamine B₆, et d'alanine en nicotinamide, par ailleurs co-substrat des thiaminases (37).

Il s'ensuit que, d'après la théorie métabolique, la carence thiaminique devrait provoquer une accumulation de tryptophane. Or, aucune référence n'en fait état, en cas de NCC.

De même, aucune référence ne mentionne de rapport entre cette déficience et la 5 - hydroxy-tryptamine dont pourtant un précurseur, la tryptamine, peut être obtenu par simple décarboxylation.

I.3.I.4.3.4. Vitamine B₁ : neurotransmetteur ?

La thiamine sous forme TPT jouerait un rôle de neurotransmetteur (20). En effet, la stimulation vagale libre dans le liquide de perfusion du coeur de l'acétylcholine (ACH) ainsi qu'un composé comprenant de la thiamine, de façon spécifique et simultanée (94). Mais sa structure et son rôle exact demeurent inconnus.

De plus, la thiamine ne satisfait pas aux critères admis d'identification d'un neurotransmetteur : libération du transmetteur, identité des effets, localisation présynaptique, fugacité d'action et identité des propriétés physiologiques et pharmacologiques (51, 106). En effet, aucune étude n'a encore prouvé l'existence

.../...

d'enzymes pouvant synthétiser et détruire le TTF au niveau du tissu nerveux. De même, l'opposition entre les effets pharmacologiques et physiologiques reste de rigueur.

En réalité, les hypothèses avancées n'apportent encore aucune satisfaction.

I.3.I.5. Les effecteurs de la thiamine (37, 79, 80)

I.3.I.5.1. Les facilitateurs vitaminiques

La pyridoxine (vitamin B₆) et l'acide ascorbique (vitamine C) jouent un rôle "d'épargne" de la thiamine (37). L'intérêt d'une vitaminothérapie de la NCC associant ces substances semble évident.

I.3.I.5.2. Les inhibiteurs vitaminiques

I.3.I.5.2.1. Vitamine B₂

La carence en thiamine entraîne une élévation de l'activité de la succino déshydrogénase. Par contre, l'excès d'aneurine est suivi d'une baisse de l'activité de l'acide-amino-oxylase. Il résulte que l'activité de la B₂, coenzyme de ces apoenzymes, est de nature antagonique vis-à-vis de celle de la thiamine (27).

I.3.I.5.2.2. Autres vitamines du groupe B

La vitamine PP, la cyanocobalamine (B₁₂) et l'acide folique accroissent les besoins en thiamine (56, 37). Sans être véritablement des inhibiteurs, ces vitamines ne peuvent qu'aggraver une carence thiaminique. Des travaux ultérieurs devraient pouvoir le prouver.

I.3.I.5.3. Les inhibiteurs non vitaminiques

I.3.I.5.3.1. Les analogues structuraux (35b, 41, 56, 79, 80)

a -- - composés pyrimidiques et thiazolés

.../...

A partir de la structure bi-nucléaire de la thiamine, diverses substances ont été synthétisées (Tableau I2). En fait, il existe actuellement 16 composés de synthèse dont l'activité coenzymatique est pratiquement toujours plus réduite que celle de la thiamine (79).

Le composé I aurait même une activité supérieure à celle de la thiamine chez *Phycomyces blakes lecanus* (79).

b - Les "hétérovitamines"

Ce concept d'hétérovitamine B_1 (79) recouvre un ensemble de molécules possédant une activité de type inhibiteur compétitif de structure (3).

Tableau I2 : COMPOSES PYRIMIDIQUES ET THIAZOLES (79)

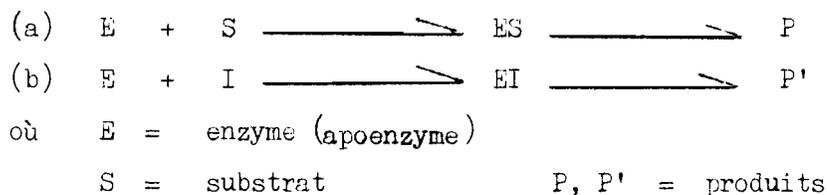
	R_1^*	R_2^*	R_3^*	Test au thiochrome
Composé I	NH ₂	H	H	+
Composé II	OH	H	H	-
Composé III	OH	H	CH ₂ - CH ₂ OH	-
Composé IV	NH ₂	CH ₃	CH ₂ = CH ₂ OH	-
Thiamine	NH ₂	H	CH ₂ - CH ₂ OH	+

* R_1, R_2, R_3 sont des radicaux dans la structure théorique suivante :

.../...

L'inhibition compétitive de type michaelien (schéma 9) est applicable à la thiamine sous forme DPT du fait qu'elle se comporte comme un co-substrat par rapport à l'apoenzyme (par ex. la pyruvate décarboxylase).

Schéma 9 : Mode d'action d'un inhibiteur michaelien I (3, 50b)



Testée sur *S. aureus*, *E. coli* et *L. fermenti*, la pyrithiamine agirait selon ce principe dans les proportions 666 à 750 molécules pour une seule molécule de thiamine (79). En outre, elle reproduirait les symptômes de déficience chez la souris (79, 80).

(3) Néopyrithiamine (Bromhydrate de) cette substance, nécessaire à la croissance de *staphylococcus cerevisiae*, réduit le taux de thiamine dans le cerveau (79). Elle provoque un syndrome rappelant la paralysie de CHASTEK chez la souris (79).

(4) Oxythiamine (55, 63, 77, 78)

Le chlorure de 3-(4-hydroxy-2'-méthylpyrimidyl)-5'-β-hydroxy éthyl-4 méthylthiazolium ou oxythiamine a peu ou pas d'activité "B₁-like" même si elle déplace la thiamine des tissus. Paradoxalement, elle inhibe l'action des thiaminases (79).

(5) Amprolium (20, 40, 79, 91)

Le I-(4'-amino-2'-N-propyl-5'-pyrimidyl-méthyl)-2 picoline chlorhydrate ou amprolium est aussi un antagoniste très connu de la thiamine. Son lieu de compétition avec la thiamine se situerait dans le cerveau (98). Il interviendrait dans le rôle des thiaminases I par compétition avec le produit recombéné.

1.3.1.5.3.2. Les autres inhibiteurs (37, 79, 80)

a) Substrats de thiaminases (autres)

.../...

Hétéropyriéthiamine, quinolinéthiamine et alléthiamine sont des substances analogues à la thiamine. Elles peuvent à ce titre déterminer des inhibitions (79).

Le chlorure de 3-(0-aminobenzyl)-4 méthyl-thiazolium est un inhibiteur non compétitif de la thiamine (79). Il reste à préciser si cette inhibition est de nature non compétitive stricte ou simplement un compétitive (3).

b) Composés alkylthiothiamine (79)

Il s'agit de dérivés éthylthiothiamine, méthylthiothiamine. Testés sur *L. fermenti*, leur activité anti-thiamine par rapport aux autres antagonistes, se présente, dans l'ordre décroissant, comme suit :

pyriéthiamine 2-méthylthiothiamine 2-éthylthiothiamine oxyéthiamine
N-propylthiothiamine.

c) Inhibiteurs minéraux (37)

Certains métaux tels que le Cu, le Hg, inhibent la thiamine. Leur activité est liée aux sites actifs de sa structure.

d) Autres antagonistes

Les salicylates, les dinitrophénols, les quinones (37), l'éthanol (35b) ainsi que le 4-amino-2-trifluorométhyl-5 hydroxyméthyl pyrimidine (79), provoquant opisthotonos et paralysie chez la souris, sont aussi des antagonistes de la thiamine. Les rations à base d'ensilage sont productrices d'éthanol en plus du risque de faciliter l'installation de la listériose.

1.3.1.6. Effets pharmacologiques et toxicologiques (26, 48, 79, 97)

a) action cardiovasculaire (97)

- action cardiaque

La thiamine sous forme chlorhydrate possède à forte dose un effet inotrope négatif correspondant à une dépression de l'amplitude. Son action chronotrope négatif se traduit par des modifications de l'EKG : modification de PRS et troubles de la repolarisation (applatissage de l'onde T et sous-déniellation de ST) (45, 97). Le processus de cette action n'est pas encore élucidé. Toutefois, l'administration d'atropine ne permet pas de lever ces effets. Il en découle que le mode

.../...

... ..

d'action cholinergique est a priori indéfendable.

- action vasculaire

La thiamine exerce un effet potentialisateur de l'adrénaline et de la noradrénaline en intensité et en durée. Elle provoque une hypotension constante due à son action ganglioplégique (7, 94) nette à 100 mg/kg PV, potentialisant les effets muscarinique et nicotinique de l'acétylcholine (ACh)(2, 97).

b) action sur la jonction neuro-musculaire

Sous forme chlorhydrate, la thiamine possède une activité curarisante commune à toutes les substances curarimimétiques acétylcholine compétitives comme la d-tubocurarine et le triodométhylate de gallamine (97).

c) action tonique

Aux faibles doses cette action, sur les fibres intestinales, se traduit par une élévation de l'amplitude des contractions péristaltiques avec potentialisation médiate de l'effet de l'ACh.

A forte dose, la thiamine détermine au contraire, une inhibition. Mais cette inhibition des effets cholinergiques n'est pas spécifique puis qu'elle est obtenue avec d'autres substances : molécules pyrimidiques ou thiazoliques (97). Noter qu'elle est levée par l'éserine et la prostigmine (97).

Le processus n'est pas anticholinergique spécifique puisque la thiamine inhibe aussi l'effet obtenu avec d'autres substances spasmodiques non cholinergiques. Il s'agirait plutôt d'une augmentation de la fixation spécifique de l'ACh par fixation de la thiamine aux récepteurs aspécifiques de l'ACh (97), aux faibles doses.

I.3.I.6.2. Effets toxicologiques

I.3.I.6.2.I. Toxicité rénale (79, 95, 97)

La thiamine sous forme TPT catalyse l'oxydation du pyruvate dans le parenchyme rénal du mouton (79). Mais elle peut conduire à un blocage rénal du fait de son accumulation.

.../...

I.3.1.6.2.2. Toxicité cardiaque

De fortes doses de thiamine sont à l'origine de troubles cardiaques avec modifications du tracé électrocardiographique (97).

I.3.1.6.2.3. - Toxicité métabolique

a) action centrale

Injectée en intra-rachidien, la thiamine provoque un syndrome convulsif comportant des troubles électroencéphalographiques chez le pigeon (97). Ces convulsions sont obtenues chez le chien et le chat par application corticale de thiamine au niveau de l'aire motrice. Ce syndrome se distingue d'une crise tonico-clonique et peut être prévenu par administration préalable de prestigmine (69, 97).

La toxicité de la thiamine est liée aux doses utilisées (Tableau I3), au PH (97) ainsi qu'aux voies d'administration.

I.3.2. Carence en thiamine et NCC

La relation entre la NCC et une carence en thiamine est fondée sur des critères cliniques - succès de la thiaminothérapie (22, 35b, 49, 98) - et biochimiques.

Tableau I3 : TOXICITE DE LA THIAMINE (97)

Espèces	DL ₅₀ (en mg/Kg)
chien	350
lapin	300
rat	250
souris	125

.../...

- pyruvicémie, lactacidémie en hausse et TCA en baisse - dans les affections spontanées ou expérimentales (16, 40, 64, 91, 96).

Cette étiologie carencielle est donc fondamentalement déductive. La carence peut provenir de troubles de la synthèse ou d'apport, d'un défaut d'absorption ou d'une déficience de l'utilisation métabolique,

I.3.2.1. Défaut d'apport

I.3.2.1.1. Carence alimentaire

Il est admis que les régimes concentrés contenant des glucides facilement fermentescibles favorisent la synthèse de vitamine B₁ lorsque le rapport fourrage - concentrés, l'encombrement et la transition sont bien menés, chez les ruminants (13). Néanmoins les pâturages carencés participent à l'installation des circonstances d'apparition de la NCC (13, 14).

I.3.2.1.2. Défaut de synthèse

L'immaturité des structures responsables de cette synthèse - pré - estomacs chez les jeunes ruminants - explique en premier ce défaut (13, 20, 41). La seconde source de carence provient des modifications de la flore gastro-intestinale. La diminution de la population bactérienne synthétisant la thiamine peut être due à :

- une entéropathie (13, 64),
- une acidose lactique consécutive à un régime riche en glucide fermentescibles (12),
- un régime riche en sels (sulfates) par modification du PH (65, 75).

Il faut noter en particulier que les rations riches en énergie s'accompagnent d'une prédominance des bactéries Gram+ dont Streptococcus bovis et Lactobacillus sp. (46, 65).

I.3.2.1.3. Excès de destruction

La destruction de la thiamine dans le tractus digestif pose le problème de sa stabilité in vivo.

I.3.2.I.3.I. Influence du PH

La thiamine surtout sous forme DPT est instable en milieu alcalin (60a). Il s'ensuit que toute cause, alimentaire, pathologique ou parasitaire provoquant une élévation du PH intestinal optimalise les circonstances d'apparition d'une carence (4I).

I.3.2.I.3.2. Rôle des thiaminases

Plus important est le rôle des thiaminases dans le catabolisme de la thiamine. L'alimentation renforce cette destruction soit en apportant elle-même des thiaminases, soit en fournissant des co-substrats. Il existe 2 types de thiaminases :

- la thiaminase I (35b),
- la thiaminase II.

La thiaminase II est thermolabile non-dialysable, l'autre est thermostable et dialysable (79). Les thiaminases II agissent par hydrolyse. Quant aux thiaminases I, plus actives, elles disloquent la thiamine en ses deux noyaux avec possibilité de recombinaison grâce à la présence dans le tractus digestif de co-substrats (Tableau I4).

Tableau I4 : ACTIVITE DE CERTAINES SUBSTANCES COMME CO-SUBSTRATS
DE LA THIAMINASE I (35a, 35b) MODIFIE

Substances	Activité en p. 100	Autres substances
I. Anthelmintique		4. allithiamine*
pipérazine	198	5. hétéropyriothiamine*
Tétramisole	68	6. quinolinothiamine*
Thiabendazole	52	7. 3(0-amino-benzyl) 4-méthyl thiazolium*
		* (79)

.../...

:	:	:	:
: 2. Acide nicotinique et ses	:	:	:
: analogues	:	:	:
:	:	:	:
: Ac. nicotinique	:	100	:
: Ac. isonicotinique	:	100	:
: Nicotinamide	:	96	:
: 3 pyridine aldoxine	:	91	:
:	:	:	:
: Hydrazide de l'ac. nicotinique	:	73	:
:	:	:	:
: 2 pyridine aldoxine	:	73	:
: Hydrazide de l'ac. isonicotini-	:	:	:
: que	:	64	:
-----	-----	-----	-----
:	:	:	:
: 3. Tranquillisants	:	:	:
:	:	:	:
: Triméprazine	:	58	:
: acépromazine	:	40	:
:	:	:	:

Le produit recombiné entre en compétition par analogie structurale avec la thiamine biphosphorylée (DPT) (13, 20, 35a, 35b) selon le schéma 10. L'activité des thiaminases peut être accrue lorsque les taux de sulfate dans la ration sont importants (64). Leur origine peut être aussi bien alimentaire que bactérienne ou fongique.

En effet, plusieurs espèces végétales ou animales peuvent être source de thiaminases (Tableau 15). Diverses espèces de poissons (hareng, carpe, truite, maquereau, ...), les crevettes, les moules, ... contiennent des thiaminases (13, 79). Des symptômes de carence en vitamine B₁ ont été obtenus chez le vison nourri avec les contenus stomacaux de carpe (79).

Tableau I5 : VEGETAUX COMME SOURCE DE THIAMINASES

Espèce/genre ou nom commun	type de thiaminase	Auteur(s)
fougère aigle pteridium aquilinum	type I	(I3, 35a, 35b, 64, 79)
Equisetum sp.	type I, II	(79)
Allium	-	(79)
prêle	type I	(I3, 20)

De même, plusieurs microorganismes sont capables d'utiliser la thiamine pour leur croissance (Tableau I6). Aussi produisent-ils des enzymes pouvant cataboliser cette substance (66).

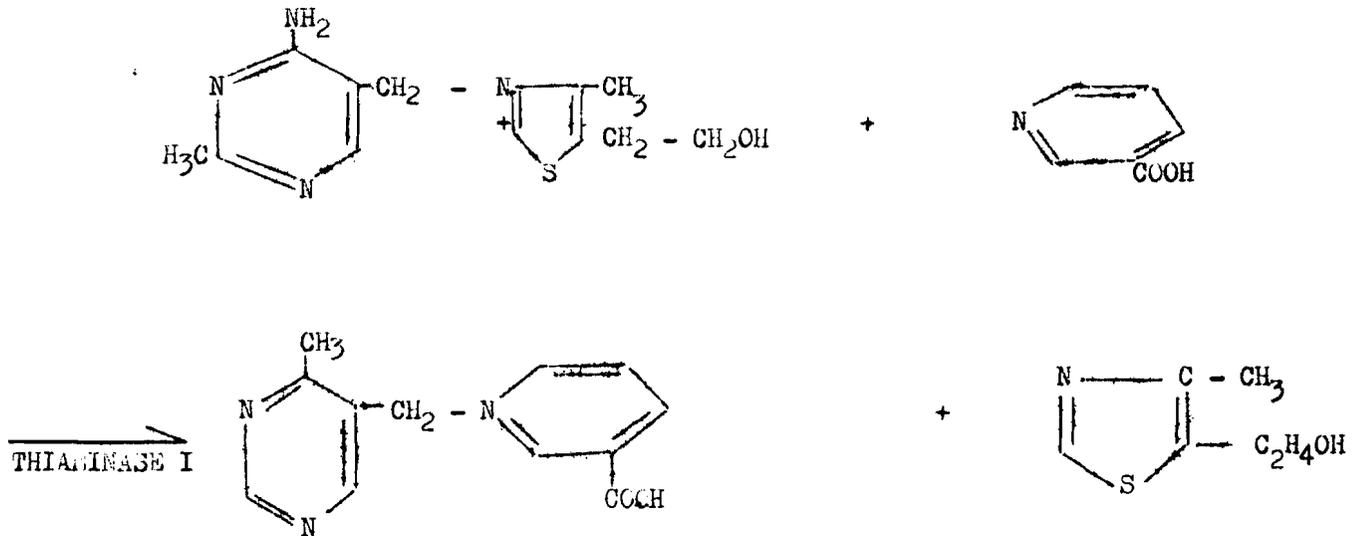
Etant donné que les germes incriminés - genre Bacillus - sont aérobie Gram⁺, les rations riches en produits fermentescibles concourent à la prolifération d'une population de bactéries thiaminolytiques.

Tableau I6 : MICROORGANISMES PRODUCTEURS DE THIAMINASES

	Espèce	Thiaminases	Auteurs
Bactéries	Clostridium sporogenes (anaérobie)	type I	(I3, 35b, 66, 84, 86)
	Bacillus sp. Bacillus thiaminolyticus	type I	(I3, 46, 57, 66, 78)
Champignons	Acrosporia macrosporoides	type I	(I3, 22, 58, 64, 76)

Certaines plantes - Equisetum, Allium - apportent des (0-) substrats - hétérothiamine, quinolinothiamine (79) - aux thiaminases, amplifiant ainsi la carence des pâturages. Par contre, le blocage du catabolisme du tryptophane producteur de nicotinamide enlève aux thiaminases I une part de co-substrats (tableau I4)

Schéma IO : Action de la thiaminase I (35b)



I - (méthyl 2' - amino - 4' pyrimidyl - 5') - méthyl - carboxy- 3 pyridirium*

* est une structure voisine de l'amprolium et analogue structurale du DPT.

Le rôle des thiaminases ne fait pas encore l'unanimité puisque des quantités importantes existent dans les contenus gastrique et fécaux d'animaux sains (57) et que la production ruminale de thiamine (2 mg/j chez le mouton) est sans commune mesure avec les doses d'amprolium (880 mg/Kg Fv/jour pendant 1 mois I/2) ou de pyrithiamine utilisées pour provoquer la maladie expérimentale (35b). En outre, suite à l'intervention de la thiaminase I, les analogues structuraux de la thiamine devraient aussi pouvoir induire une NCC expérimentale, ce qui n'est pas le cas.

1.3.2.2. Carence d'absorption

L'absorption (passive) de la thiamine serait empêchée par les lésions de la muqueuse gastro-intestinale lors de gastro-entéropathies (20, 35b).

.../...

Quant à l'absorption active, il semble qu'elle est réalisée grâce à une ATPase Sodium - Potassium dépendante (13). La phosphorylation de la thiamine serait donc entravée par les analogues structuraux et/ou l'éthanol présent à des taux parfois très élevés dans l'intestin grêle lors de rations pourvues de glucides facilement fermentescibles (13). Toutefois, la réponse à l'administration de thiamine étant identique par voie parentérale et par infusion gastrique (13), cette hypothèse semble caduque.

I.3.2.3. Défaut d'utilisation métabolique

La malabsorption par défaut de phosphorylation entraîne un défaut de distribution vers les cellules-cibles rendant ainsi compte d'une baisse d'utilisation métabolique par les tissus.

De même, les différents inhibiteurs vitaminiques peuvent, en cas d'excès, augmenter la demande métabolique en thiamine. Chez les animaux jeunes à forte vitesse de croissance, l'activité transcétolase est très amplifiée du fait d'une forte activation de la voie des pentoses (13, 29, 35b).

La thiamine (DPT) intervient dans un système polycoenzymatique aux côtés du C_oA, de l'acide lipoïque et d'ions Mg²⁺. Tout excès de ces éléments peut entraîner une inflation de la demande thiaminique.

De plus, les régimes contenant de l'urée accroissent les besoins en thiamine nécessaire aux réactions de détoxification de l'ammoniac occasionnant une grande consommation de nucléotides dont la synthèse passe par l'activité transcétolase de la thiamine. Il faut noter aussi que l'introduction de concentrés dans la ration génère une forte quantité de glucose dont le catabolisme - en particulier dans le cortex - accroît ainsi la demande en cocarboxylase.

Le rapport entre la thiaminémie et la kaliémie peut aussi jouer dans la genèse d'une carence secondaire en thiamine. Différents inhibiteurs (néopyrithiamine, composés alkylthiothiamines, ...) peuvent théoriquement concourir à l'installation de cette déficience métabolique.

.../...

En fin de compte, la relation exacte entre la carence en aneurine et la génèse du syndrome NCC dans ses aspects clinique, anatomopathologique et biochimique n'est pas encore clarifiée. Les données pharmacologiques et toxizologiques appellent une étude physiopathologique plus approfondie.

CHAP. 2 A N A L Y S E E T C R I T I Q U E D E S H Y P O T H E S E S
 E T I O - P A T H O G E N I Q U E S

2.I. A N A L Y S E D E S S C H E M A S D ' E T U D E

2.I.I. Le concept de maladie

Le premier rôle de la médecine (vétérinaire) serait "le traitement ainsi que la prévention des maladies" (81). Seulement, la nosographie telle qu'elle est enseignée a tendance à les présenter comme un réseau de concepts souvent définis d'une manière dualiste : la santé (animale) est opposée à la maladie. De cette conceptualisation dualiste, en théorie, découle tout aussi fréquemment une pratique réductionniste empirio-mécaniste (81). Ainsi, par exemple, l'étiologie de la NCC est envisagée comme un déterminisme - par développement positiviste - axé sur la carence thiaminique. Sur une "guérison" clinique empiriquement constatée a été bâtie une "théorie" métabolique qui ne résiste que très mal à une critique elle-même théorique.

En réalité, le concept de la maladie reflète, comme en sciences dites exactes, un ensemble de mesures relevées en clinique ou ^{au} laboratoire. Ce sont des paramètres dont la statistique médicale constitue une méthode d'étude, fondée sur une conception plutôt m terialo-moniste de la maladie : santé et maladie constituent une unité nosologique. Aussi, au déterminisme se substitue le processus pathologique contradictoire, constitué par la synthèse de plusieurs aspects.

L'étude de la NCC débute, sous cet angle, par une compréhension des faits d'observation. C'est seulement à ce prix que le diagnostic aussi bien que le traitement et la prophylaxie sont étiologiques. En effet, le traitement symptomatique

.../...

tout comme l'euthanasie et l'abattage d'urgence constituent des pratiques scientifiquement défaitistes malgré leurs justifications économiques ou éthiques.

Dans le cas de la NCC, les conceptions actuelles sont hypothétiques, et la pratique incertaine et approximative. Il convient de pousser encore plus loin les études théoriques.

2.I.2. Théorie métabolique et NCC : discussion paradigmatique

2.I.2.I. Théorie métabolique et faits cliniques

La logique déterministe de la théorie métabolique veut que la même cause - carence thiaminique - produise les mêmes effets - manifestations cliniques. Or, si chez les ruminants, domestiques ou sauvages, la NCC se présente comme un syndrome essentiellement convulsif, elle consiste en un syndrome paralytique chez certains animaux sauvages tels le renard (paralysie de CHASTEK). Il est vrai que ces deux syndromes pourraient se révéler distincts.

2.I.2.2. Théorie métabolique et faits anatomo-pathologiques

Le cerveau - hémisphères cérébraux, région bulboprotubéantielle, cervelet - occupe la troisième position en ce qui concerne la teneur des tissus ou des organes en thiamine après le myocarde et le tissu hépatique.

Si, la carence thiaminique est au cœur de l'étiologie de la NCC, elle n'explique pas pourquoi les lésions anatomiques et histologiques ne siègent qu'au cerveau d'autant plus que les teneurs diminuent de - 80 p. 100 dans le cœur et seulement de - 78 p. 100 cerveau (tableau 7). Sa sensibilité particulière n'explique pas tout. -/dans le

2.I.2.3. Théorie métabolique et faits biochimiques ou métabolique

Inflations de la pyruvicémie et de la lactacidémie par blocage du cycle de KREBS constituent le fondement biochimique de la théorie métabolique. Il faut pourtant savoir que non seulement ces lésions biochimiques peuvent résulter d'une acidose lactique ou simplement d'une grande activité musculaire (35a) mais encore que d'autres effets devraient s'y ajouter :

- accumulation de tryptophane par défaut de cocarboxylase (DPT),
- augmentation correlative à celle de l'acide pyruvique, de l'acide phospho (énol) pyruvique (schéma 3 et 4),

.../...

- accumulation d'acide α - cétooglutarique et par conséquent inflation d'acide glutamique par blocage du cycle de SZENT-GYORGY (schéma 6) puisque la β - oxydation peut débloquer le cycle de KREBS au stade Acétyl C₀A (60a, 60b, 7I).

- accumulation relatives de cathions Mg²⁺ et d'acide lipoi ue intervenant aux côtés de la cocarboxylase dans l'oxydation du pyruvate.

Quant à la diminution de la TCA, elle peut être expliquée aussi bien par la baisse de la teneur des érythrocytes en DPT que par une insuffisance d'apoenzyme (transcétolase) dont l'origine est encore mal connue (20).

2.I.2.4. Théorie métabolique et faits pharmacologiques

Chez le rat, le lapin, le chien et la poule, espèces faisant la "paralyse de CHASTEK", la thiamine détermine à forte dose un blocage de la contraction musculaire entraînant une paralysie. La carence conduirait ainsi aux mêmes effets.

De plus l'action synaptolytique bloquante de la thiamine (15, 97, 99) ainsi que ses rapports antagoniques avec les effets de l'ACH s'accommodent très mal de la théorie métabolique.

Quant aux effets inotrope négatif et chronotrope négatif de la thiamine, en l'absence de données électrocardiographiques chez les animaux atteints de NCC, leur rapport avec la carence en neurine reste à déterminer.

2.I.2.5. Théorie métabolique et faits toxicologiques

Si l'application corticale au niveau de l'aire motrice provoque un syndrome convulsif (97) chez le chien, la théorie métabolique explique mal comment la raréfaction thiaminique dans le cortex est suivie du même effet. Il est possible d'invoquer une compétition entre les molécules de thiamine au niveau des récepteurs créant alors une "carence par excès". Mais, cela n'expliquerait pas pourquoi la toxicité centrale est différente de la toxicité périphérique.

2.I.2.6. Théorie métabolique et faits "expérimentaux"

Les "preuves expérimentales" apportées à la théorie métabolique consistent en la reproduction d'un syndrome analogue à la NCC grâce à un compétiteur de la thiamine ; l'amprolium.

Cependant, il faut rappeler que les doses utilisées sont de loin supérieures aux quantités journalières de thiamine produite. Dans ces conditions, il est difficile d'estimer la part d'une éventuelle toxicité de l'amprolium ou celle des sulfamides utilisées (40, 87) dans l'induction de ce syndrome.

De plus, si la carence en thiamine est à l'origine de la NCC, alors ses compétiteurs de structure doivent produire le même effet que l'amprolium. Or, aucune autre substance n'arrive à satisfaire les expérimentateurs. Mieux, des substances aussi proches de la thiamine et co-substrats des thiaminases que la pyrithiamine, le composé I (tableau 24) et l'oxythiamine n'induisent pas de syndrome tant soit peu comparable à la NCC chez les ruminants. Soit ces substances ne sont pas des compétiteurs et ils ne peuvent donc pas créer de carence d'utilisation ; ce qui est contraire aux données de la biochimie. Soit, l'amprolium n'agit pas par compétition mais par un autre processus.

Dans les deux cas, la théorie métabolique est en contradiction avec la théorie de l'inhibition compétitive (des effecteurs michaelien) (3). Elle rend, du même coup, inconsistantes toutes les "preuves expérimentales" accumulées en matière de NCC.

2.1.3. Considérations méthodologiques

Une fois écartée, la voie exégétique, l'étude de la NCC revient à l'intégration théorique de la donnée nosologique. Elle nécessite la mise en place d'une méthode d'approche. La méthode la plus logique distingue trois éléments :

- l'accumulation factuelle,
- l'analyse systémique comprenant des aspects d'analyse comparative intra-spécifique ou interspécifique des principaux éléments impliqués,
- la synthèse théorique puis expérimentale.

Toutefois, les inconvénients de la nosographie actuelle - caractère descriptif, tendance "accumulative" - se répercutent sur cette méthode dans son objet.

2.1.3.1. Accumulation factuelle

Tous les faits spontanés ou expérimentaux concernant la NCC ont été présentés (première partie). La tendance "accumulative" axée sur les recherches sur la

.../...

carence thiaminique au détriment de l'élaboration d'une base physiopathologique expliquant la localisation lésionnelle ou la nature encéphalopathique de la NCC, reste vivace dans la littérature.

2.1.3.2. Analyse systémique

La théorie métabolique s'appesantit sur l'agent chimique incriminé - la thiamine - en négligeant l'unité d'étude que constitue le neurone dans ses aspects histologique, biochimique et physiologique aussi bien dans le cortex cérébral que dans le cortex cérébelleux. Il faut aussi étudier les troubles moteurs en rapport avec les activités tonique et clonique et la motricité téléocinétique. Les troubles visuels de la NCC, sans fondement anatomopathologique appellent l'étude de l'activité électrique des voies visuelles en rapport avec cette maladie.

Cette analyse s'intéresse aussi aux liens éventuels de certains éléments secondaires tels que le K^+ , Mg^{2+} , les neurotransmetteurs dont l'ACH, essentiels dans l'activité électrique du neurone ou intervenant dans l'oxydation de l'acide pyruvique et dans l'excitabilité neuromusculaire.

L'analyse ainsi suggérée introduit un caractère kaléidoscopique ou digressif dans cette étude avec l'inconvénient supplémentaire de tirer sa substance d'un ouvrage certes encyclopédique, mais essentiellement orienté vers la recherche en médecine humaine (51).

L'étude de la NCC se termine par la formulation d'une hypothèse étiopathogénique ainsi que sa vérification expérimentale intégrant les études théoriques.

2.2. CRITIQUE DES HYPOTHESES METABOLIQUES

2.2.I. Etudes analytique : Notions préliminaires

2.2.I.I. Structure du neurone, organisation architectonique des cortex cérébral et cérébelleux

2.2.I.I.I. Neurone et système nerveux central

Constitué par un soma cellulaire riche en neurotubules et neurofilaments et par des prolongements - dendrites, axone -, le neurone forme des synapses axo-dendritique, axo-somatique et somatodendritique (51, 72, 106). Son cytoplasme à ergastoplasme développé et appareil de Golgi dense, est le siège du métabolisme neuronique.

Le SNC, concentré par opposition au système nerveux périphérique dispersé est constitué de cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes, épendymocytes et cellules macrogliales) en plus des neurones. Son organisation spatiale présente une substance grise ou zone de connections interneuronales particulières selon la région - architectonie - où l'espace intercellulaire se situe entre 20 et 25 µm représentant 20 à 30 p.100 du volume tissulaire total. Les échanges sont effectués par le biais des astrocytes ou par diffusion dans le compartiment extracellulaire (72). Les éléments de la substance blanche sont aussi jointifs que dans le neuropile (72).

2.2.I.1.2. Cortex cérébral et cérébelleux

Différentes préparations histologiques - de GOLGI, de WEIGERT ou de NISSL - mettent en évidence 6 couches corticales distinctes : moléculaire (I), granulaire externe(II), pyramidale externe(III), granulaire interne (IV), pyramidale interne (V) et enfin fusiforme (VI) (24, 72). Il existe des cartes corticales cytoarchitectoniques réalisées sur la base d'études comparées de développement et de la densité cellulaire de ces couches dans les différentes régions des hémisphères (24).

Le cortex cérébelleux, chez les mammifères, comprend des cellules de PURKINJE et des cellules d'association (cellules granulaires, en panier, de GOLGI et étoilées) formant diverses synapses entre -elles (72). Sa substance blanche formée d'axones afférents comprend des fibres grimpantes provenant de l'olive inférieure et des noyaux profonds - voie cortico-cérébelleuse - et des fibres moussues issues des structures bulbaires, vestibulaires et spinaux formant une partie des voies bulbo-ponto-cérébelleuse (51).

2.2.I.2. Phénomènes ioniques, métabolisme du soma neuronique

L'activité du neurone est contrôlée par trois systèmes :

- Les phénomènes ioniques dont les manifestations sont électriques (potentiel d'action, potentiel de pointe, ...),
- le métabolisme énergétique neuronique fournissant l'énergie nécessaire au premier système par oxydation du glucose,
- les synthèses organiques sous contrôle du noyau renouvelant les substances dégradées par les deux systèmes, liées à la voie des pentoses.

.../...

2.2.I.2.I. phénomènes ioniques

L'activité électrique du neurone est déduite de la théorie ionique régissant le fonctionnement de la fibre nerveuse (schéma II) (51, 52).

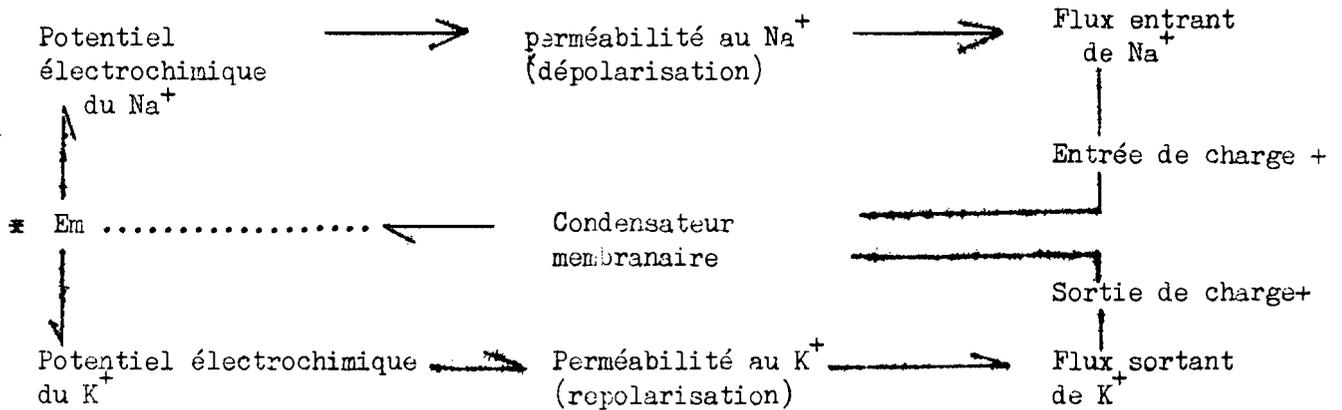


Schéma II : Echanges ioniques (50) modifié.

* Em = Potentiel d'équilibre membranaire

Le potentiel de pointe somato-dendritique est la traduction d'une dépolarisation due à l'entrée dans la cellule de Na⁺ et une repolarisation par sortie de K⁺ (51, 52).

Les ions Na⁺ et K⁺ sont, en plus, en relations avec les cations Mg²⁺, Ca²⁺ dans l'excitabilité neuro-musculaire (ENM) (4, 106) :

$$E.N.M = f\left(\frac{K^+, Na^+}{Ca^{2+}, Mg^{2+}}\right)$$

où K⁺, Na⁺ ont un rôle excitateur

Mg²⁺, Ca²⁺ ont un rôle inhibiteur.

2.2.I.2.2. Métabolisme du soma neuronique

Ce métabolisme est l'un des plus élevés de l'organisme. En effet, 20 n. 100 de l'oxygène (O₂) total sont consommés par la masse cérébrale (Tableau I6)

.../...

Tableau I6 : CONSOMMATION D'O₂ EN $\mu\text{l. H}^{-1} \cdot 10^{-6}$ CELLULES (5I)

Espece	Cortex cérébelleux	Substance blanche	Cortex cérébral
chat	2,6	5,7	19,0
chien	3,0	4,8	14,5

Pendant l'activité des neurones, cette consommation s'accroît de 100 p. 100 dans le cerveau (5I) : 5 molécules d'O₂ sont consommées lorsqu'une molécule de glucose - aliment essentiel du cerveau - est utilisée (5I). L'énergie électrochimique résulte de l'inégale répartition des charges ioniques (entre l'intérieur et l'extérieur des neurones) dont les transferts actifs utilisent l'énergie d'oxydation du pyruvate convertie en énergie de liaison de l'acide phosphorique avec l'adénosine, la créatine, l'uridine, la cystine et la guanine (5I).

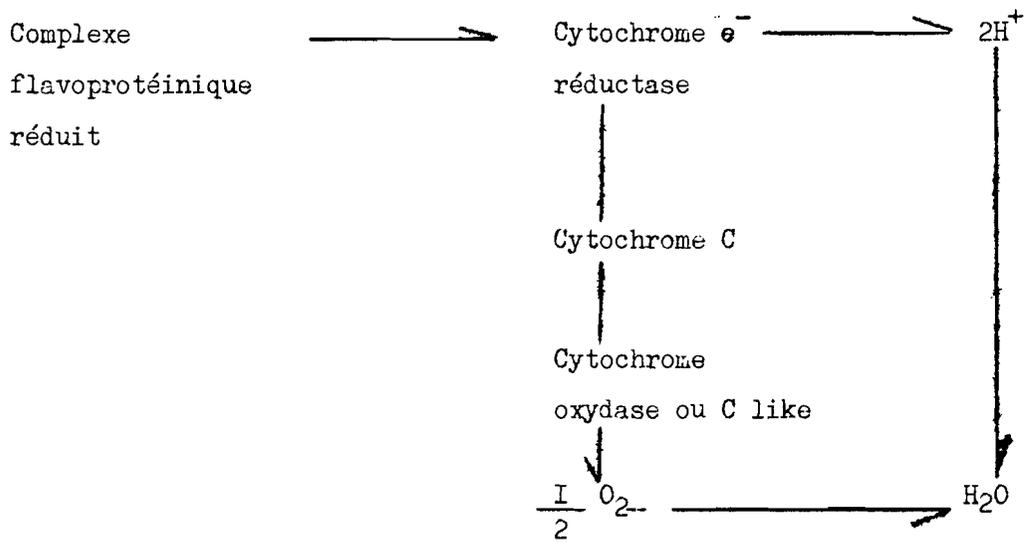
Il existe une voie anaérobie représentée par le système de WARBURG-KEILIN (schéma I2) agissant comme une chaîne de réduction-oxydations qui libère l'énergie utilisée par les tissus avec formation d'eau (47). Il reste à déterminer s'il intervient dans le métabolisme neuronal.

2.2.I.3. Neurotransmetteurs dans les synapses neuro-neuroniques
(centrales)

2.2.I.3.I. Acétylcholine (ACH)

L'ACH intraneuronique ne nécessite ni la présence d'O₂, ni l'intégrité de la cellule pour sa synthèse (5I) (Tableau I7). Elle s'opère à partir d'une choline et de l'acétyl CoA provenant notamment de la β -oxydation ou de la décarboxylation de l'acide pyruvique en présence d'une cholineacétylase (60b).

Schéma I2 : Système de WARBURG-KEILIN (47)



.../...

Ainsi, l'acide glutamique est fortement excitant pour les neurones alors l'acide γ -amino-butyrique est un transmetteur inhibiteur cortical (51) et que la glycine inhibe les motoneurones.

Il faut savoir que les potentiels post-synaptiques inhibiteur ou excitateur - PPSI ou PPSE - résultent de la perméabilité ions Na^+ , K^+ par diminution de la résistance membranaire lorsque le neurotransmetteur s'est fixé sur le récepteur (51, 52).

2.2.1.4. Structures corticales et activités tonique, clonique et électrique visuelle

2.2.1.4.1. Activités tonique et phasique (51)

L'activité phasique ou tonique est le résultat d'une tétanisation à basse fréquence des unités motrices du muscle sous l'impulsion des motoneurones médullaires γ et α (51, 106). Les motoneurones α toniques sont lents tandis que les phasiques sont rapides. Ils reçoivent tous des afférences fusoriales de la voie monosynaptique et des afférences du réseau d'interneurones (RIN).

Des formations réticulaires bulbo-encéphaliques situées dans les régions ventro-latérale bulbaire et ventro-médiane pontique, exercent une action facilitatrice sur le RIN et les motoneurones α et γ , par les voies diffuses polysynaptiques et la voie réticulo-spinale.

La région réticulée inhibitrice bulbaire correspond au I/3 médian et ventral de la réticulée bulbaire : une partie du nucléus reticularis gigantocellularis, et une autre du nucleus reticularis ventralis.

Cette activité réticulaire subit une action issue du système inhibiteur cortical freinateur par l'entre-mise de la voie cortico-réticulo-spinale dont les fibres proviennent des régions frontales c'est-à-dire les aires 4S suppressives, 4 et 4 rolandique et 6 prémotrices de BRODOMAN (51).

2.2.1.4.2. Activité électrique visuelle (51)

L'activité électrique spontanée, se rapproche du potentiel post-synaptique non-propagé. Les cellules corticales se dépolarisent en fonction des FPS intégrés de manière spatiale et temporelle. Cette activité est sous contrôle des aires 17.

visuelles alors que les aspects moteurs de cette activité dépendent des aires oculo-motrices frontale et I8 occipitale . Ces structures corticales agissent par la voie rombencéphalique ou géniculée qui débouche sur les formations bulbo-pontiques et commande les noyaux moteurs craniens.

L'électrorétiogramme complexe ou de type E en constitue le moyen d'étude chez les mammifères.

2.2.1.4.3. Motricité téléocinétique (5I)

Le rôle des structures spinales, rombencéphaliques, rhinencéphalo-hypothalamiques et des noyaux gris basaux liés au cortex cérébral par les voies cortico-striées, pallidales, dans les perturbations cinétiques -hypocinésies, bradycinésies, hypercinésies - est encore discuté. En revanche, 7 aires corticales participent à la motricité téléocinétique :

- aire motrice rolandique 4 et correspondant à l'aire péricruciale du gyrus sylvien chez le chien dont les efférences empruntent la voie cortico-spinale ;
- aire prémotrice ou aire 6 responsable des apraxies motrices et empruntant les mêmes voies ;
- les aires oculo-motrices frontale (aire 7) et occipitale (aire I7) responsables des activités motrices oculaires ;
- les aires motrices "supplémentaires" ;
- les aires motrices dites "secondes" ;
- les aires suspensives 4S ;
- des aires associatives (24, 5I) responsables des processus d'intégration dont l'atteinte explique les apraxies "idéatoires" et des troubles praxiques "idéo-moteurs" c'est-à-dire les difficultés de mouvements intentionnels (formules kinétiques acquises).

Ces structures corticales empruntent des voies pyramidales ou extrapyramidales dont les voies cortico-cérébelleuses par le biais des voies cortico-pontiques qui se projettent sur les aires néo-cérébelleuses latérales moyennes et médianes.

Les afférences du cortex cérébral vers le cervelet empruntent donc les voies cortico-ponto-cérébelleuse, cortico-réticulo-cérébelleuse et cortico-olivo-cérébelleuse.

2.2.2. Etude synthétique théorique

2.2.2.1. Carence thiaminique et métabolisme énergétique neuronique

La carence thiaminique devrait entraîner un blocage des cycles de KRÄBS, de WARBURG-CHRISTIAN et d'EMBDEN-MEYERHOF par défaut d'oxydation de l'acide pyruvique.

De même, le système de WARBURG-KEILIN puis une combustion des lipides par - oxydation devraient suppléer à la glycolyse pour apporter l'énergie nécessaire au fonctionnement de la pompe ionique.

Dans ces conditions les applications corticales de Fluor ou d'iодо-acéto-acétate inhibant le cycle d'EMBDEN-MEYERHOF devraient réduire la pyruvicémie, alors que l'administration de Mg^{2+} devrait aggraver les lésions biochimiques et les symptômes.

2.2.2.2. Carence thiaminique et phénomènes ioniques

Le défaut de thiamine à l'origine d'une déficience énergétique devrait bloquer les processus de transferts actifs ioniques responsables de l'activité électrique neuronique dans le sens d'une hyperpolarisation -blocage de Na^+ à l'extérieur par défaut d'ATP - accompagnée d'une accumulation d'eau produite notamment par le système WARBURG-KEILIN (schéma I2) dans l'espace extraneuronique d'où "l'oedème".

2.2.2.3. Carence thiaminique et neurotransmetteurs

La déficience en thiamine devrait diminuer la synthèse d'ACH et favoriser l'accumulation de l'acide glutamique (précurseur de l'acide -cétoglutarique) dont le rôle fortement excitateur influencerait sur la stimulation des synapses neuro-neuroniques corticales.

2.2.2.4. Carence thiaminique et activité fonctionnelle

Les perturbations métaboliques et ioniques dans les soma et les synapses neuro-neuroniques pourraient expliquer l'atténuation de l'action frénatrice des structures corticales sur les formations réticulaires facilitatrices. Cette rupture de l'équilibre au profit des actions descendantes facilitatrices ajoutée à l'action excitatrice de l'acide glutamique peuvent expliquer en partie aussi bien l'augmentation de la contraction phasique (hyperpéristaltisme) que l'hypertonie caractéristique de la NCC.

De même, la déficience thiaminique pourrait expliquer l'absence d'une stimulation des aires visuelles tandis que l'action de l'acide glutamique renforcerait l'idée d'une hyperexcitabilité des aires oculo-motrices rendant alors compte des déviations et des mouvements photomoteurs observés lors de NCC.

Les troubles locomoteurs résulteraient d'une excitation par l'acide glutamique des aires corticales et d'une déficience des synapses centrales à ACH. L'ataxie cinétique pourrait être expliquée par les liens existant entre les structures corticales cérébrales et cérébelleuses puisque la perte de l'équilibre dynamique peut être rattachée au cervelet dont les lésions sont tardives.

De même, l'immobilité ou la forte prostration observée pourraient être expliquées aussi bien par les apraxies liées aux aires associatives que par l'anurose résultant de l'atteinte des aires visuelles.

Les phases terminales de la NCC comportant des crises déclenchées par des stimuli auditifs ou tactiles, peuvent être expliquées par le lien existant entre les aires de projection somesthésiques S_{II} d'ADRIAN (5I) et les aires corticales motrices.

2.2.2.5. Déficience thiaminique et topographie des lésions histologiques

La nature du métabolisme neuronique expose en premier le cortex cérébral aux lésions liées au blocage du système énergétique. La vacuolisation des cortex cérébral et cérébelleux pourrait être due à la combustion des lipides pour débloquer les cycles de KREBS et de SZENT-GYORGI.

Toutefois, la synthèse de l'ACH ne nécessitant pas l'intégrité du neurone (5I), les lésions n'empêcheraient pas la stimulation (anarchique) des structures corticales descendantes facilitatrices, qui contrôlent les activités tonique et phasique expliquant ainsi l'existence d'un syndrome convulsif au stade avancé (des lésions).

Le caractère centrifuge des lésions serait expliqué par l'atteinte primitive, dans le sens orthodromique, des somas neuroniques évoluant progressivement pour reproduire les mêmes lésions dans la glie et dans la substance blanche. L'atteinte du cerveau avant le cervelet est à mettre en rapport avec le niveau de consommation de l'O₂.

.../...

2.3. PROPOSITIONS DE PREUVES EXPERIMENTALES

2.3.1. Témoins de modifications des activités tonique et clonique

Pour expliquer, les crises de contractions tonique et/ou clonique, il faudrait prouver :

- qu'au niveau des aires suppressives 4S, l'activité corticale est atténuée voire abolie par électroencéphalographie régionale notamment ou par recherche des témoins biochimiques d'une carence en thiamine ;
- qu'au niveau des formations réticulaires facilitatrices les synapses neuro-neuroniques utilisent plus d'acides aminés excitants ;
- que la boucle fusoriale témoigne d'une atteinte non pas locale (à la jonction neuromusculaire) mais suprasegmentaire par électromyographie notamment.

2.3.2. Témoins de modifications de la motricité téléocinétique

La micro-dissection devrait prouver l'existence (ou l'absence) de lésions au niveau des aires corticales motrices ou associatives en relation avec les symptômes.

L'étude des phénomènes ioniques devraient dégager dans les aires "excitées" une accumulation extérieure de Na^+ et une séquestration de K^+ expliquant l'hyperpolarisation et donc l'hyperexcitation de ces structures.

L'enregistrement de l'activité électrique des structures de relais devrait rendre compte de l'état des voies cortico-cérébelleuse puisque l'incoordination motrice est en rapport avec l'équilibre dynamique sous contrôle du cervelet et les aires de projection somesthésiques à caractère proprioceptif.

2.3.3. Témoins de modifications de l'activité électrique visuelle

L'électro rétinogramme devrait pouvoir expliquer l'amaurose ou l'immobilité (acinésie) des animaux malades. L'étude des rythmes ou recueillis en électroencéphalographie globale devrait préciser le siège des lésions expliquant les signes visuels.

Les aires visuelles peuvent être étudiées par le biais de l'électroencéphalographie partielle en plus des signes biochimiques d'une carence thiaminique dans les aires oculo-motrices auxquelles seraient rattachées les troubles photomoteurs.

.../...

2.3.4. Témoins de modifications du métabolisme neuronal énergétique

Il s'agirait de rechercher les conséquences histochimiques d'une carence thiaminique (64) au niveau des somas neuroniques.

2.3.5. Témoins de modifications de la transmission nerveuse

Les données toxicologiques et pharmacologiques incitent à rechercher chez les animaux malades, les rapports entre les principaux neurotransmetteurs et la carence en thiamine c'est-à-dire :

- les teneurs respectives des neurotransmetteurs dans les structures corticales excitées ou inhibées ;
- la nature ou les caractéristiques des PPSE ou PPSI dans les différentes structures impliquées ;
- l'effet d'applications corticales de certains neurotransmetteurs (acide glutamique, glycine, ACH,...) au niveau des aires corticales impliquées ,
- etc...

=====

C O N C L U S I O N

=====
=====

L'introduction des techniques intensives d'élevage dans les pays en développement s'accompagne de "l'importation tacite" de pathologies électives: Parmi elles, la Nécrose du Cortex Cérébral (NCC), connue seulement depuis 1956, est une encéphalopathie probablement nutritionnelle mais certainement métabolique. Même si elle est présente sur presque tous les continents, elle reste encore très mal connue, bien qu'elle frappe pratiquement tous les animaux domestiques (de route ou de compagnie):

Parmi tous les facteurs invoqués (l'âge, la race, le sexe, l'espèce, les conditions d'élevage, le régime, la saison,...), seul l'âge détermine la gravité de l'expression ou de l'intensité du syndrome. Le caractère dispersé des indices de santé (taux de mortalité, taux de léthalité, taux de morbidité,...) laisse supposer l'existence de plusieurs formes cliniques:

Si les bovins font une forme comateuse avec forte prostration, les ovins et les caprins expriment un syndrome convulsif typique distinct des syndromes muscarinique ou nicotinique. Chez les renards et les rongeurs, l'expression paralytique de la NCC accroît les doutes sur son étiologie commune même si les lésions dégénératives des cortex cérébelleux et cérébral sont toujours présentes.

Parmi les méthodes expérimentales de diagnostic (dosage des lactates et des pyruvates, mesure de l'activité thiaminase digestive, examens bactériologiques et autres autofluorescence, ...), seule la mesure de l'activité transcétolase érythrocytaire donne un résultat précoce et sûr permettant l'instauration d'une thiaminothérapie dont l'effet curatif est presque immédiat.

Malgré des différentes tentatives expérimentales de reproduction du syndrome (utilisation d'analogues structuraux comme la pyrithiamine, l'oxythiamine, l'amprolium, ...) l'hypothèse de la carence en thiamine, après les théories infectieuses et toxicologiques, explique encore très mal l'étiologie de ce syndrome et encore moins sa physiopathologie.

.../...

Devant le caractère hypothétique des conceptions actuelles, il semble nécessaire d'approfondir la théorie métabolique :

- en recherchant les témoins des modifications des activités tonique et phasique, ceux des troubles de la motricité téléocinétique ;
- en explorant les désordres du métabolisme énergétique neuronal ainsi que les autres conséquences supposées d'une carence thiaminique (accumulation de tryptophane, d'acide α -cétoglutarique, ...) ;
- en étudiant les troubles de l'activité électrique visuelle ainsi que ceux de la transmission nerveuse chez les animaux malades, sans négliger l'électrocardiographie.

Il reste que, si ces propositions expérimentales pourraient faciliter la compréhension de la physiopathologie du syndrome NCC, l'étiologie, quant à elle, demeurerait incertaine. Existerait-il, dans le SNC, un autre neurotransmetteur en équilibre avec l'ACH sur lequel agirait la thiamine et/ou ses nombreux effecteurs ? Etant donné les relations entre les effets toxicologiques et pharmacologiques de la thiamine et le syndrome NCC (caractère encéphalopathique strict, épidémiologie, ...), l'exploration des nouvelles voies ainsi suggérées par cette interrogation devrait permettre une meilleure compréhension de son étiologie.

=====

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABDELMADJIT (M) ;
des
Etude des coccidioses/petits ruminants en élevage traditionnel au Tchad.
Th. Méd. Vét., Dakar, 1978 ; 10.
- 2 - ANDRAL(A), BLAIZOT(J) ;
Nouvelles recherches sur le rôle de l'aneurine dans les mécanismes cholinergiques.
Arch. Sc. Physiol., 1953, 8 : 349 - 356.
- 3 - AUDIGIE (Cl.) et DUPONT (G) ;
Principes des méthodes d'analyse biochimique.
Doin Editions, Paris, 1982, I : 168 - 190.
- 4 - BANGANA (I) ;
Contribution à la connaissance des valeurs sériques de certains macro-éléments (P, Ca, Cl, Mg) chez le zébu AZAWAK âgé de 1 à 6 mois.
Th. Méd. Vét., Dakar, 1987 ; 5.
- 5 - BENEVENGA (V.J), BALDWIN (RL);RONNING (M)
Alteration in liver enzyme activities and blood and urine metabolite levels during the onset of thiamine deficiency in the dairy calf.
J. Nutr., 1966, 90, 131.
- 6 - BESSON (J) et LEBOSSE (JL)
Nécrose du cortex cérébral (NCC). Relation de trois cas chez les bovins.
Rev. Méd. Vét., 1970, 121 (2) : 127.
- 7 - BEYER;(J) HARPUDER (K).
The sensitizing effect of thiamine for acetylcholine.
J. Pharmacol. Exper. Therap., 1940, 70 : 328 - 333.
- 8 - BLACKMON (DM).
Cerebrocortical necrosis and thiamine deficiency.
Feedstuffs, 1970, 42 (13) : 35.
- 9 - BLAXTER (KL) et ROOK (J.A.F).
Energy and carbohydrate metabolism in magnesium deficient calves.
Brit. J. Nutr., 1955, 9, 121.

10 - BRIN (M).

Erythrocyte as a biopsy tissue for functional evaluation of thiamine adequacy.

J. Am. Med. Assoc., 1964, 38 : 1211 - 1213.

11 - BRUGERE-PICOUX (J).

Symptômes nerveux chez les bovins.

Bull. GTV, 1986, 6 : 5 - 11.

12 - BRUGERE-PICOUX (J) et BRUGERE (H).

Physiopathologie de l'acidose lactique du rumen et de ses complications chez les bovins.

Déductions thérapeutiques.

Bull. Soc. Vét. Prat., 1987, 71 (5) : 286.

13 - CANDAU (M).

Nécrose du cortex cérébral : étiologie

Bull. GTV, 1982, 6 : 57 - 64.

14 - CARRERE (J).

Les vitamines en élevage aviaire

Bull. GTV, 1987, 2 : 75 - 87.

15 - CHAUCHARD (P).

Contribution à l'étude pharmacodynamique de l'aneurine : action sur la conduction et la transmission nerveuses.

C.R. Soc. Biol. 135 : 869 - 872.

16 - CHICK (B.F) ; CARROLL (JN) ; KENNEDY (C) ; Mc CLEARY (B.V).

Some biochemical features of an outbreak of polioencephalomalacia in sheep.

Aust. Vet. J. 1981, 57 (2) : 253.

17 - CONSTATIN (A).

Le mouton et ses maladies.

Paris, Maloine, 1975 ; 182 p.

18 - CORNELIUS (C.E.) et KANEKO (J.J.).

Clinical biochemistry of domestic animals.

N - Y. Ac. Press, 1963, 1, p. 71.

19 - COURCEL (B).

Constantes biochimiques sanguines de la vache laitière.

Th. Méd. Vét., Lyon, 1972 ; 78.

20 - CUSSAC (A).

Contribution à l'étude de la pathogénie de la nécrose du cortex cérébral : influence d'une alimentation sans fibre longue sur l'activité transcétolasiq ue érythrocytaire chez la chèvre.

Th. Méd. Vét., Lyon, 1972 ; 78.

21 - CUSSAC (A) ; GRANCHER (D) ; DURIX (A) ; JEAN-BLAIN (C).

Effet d'une alimentation déficitaire en lest appauvrie en thiamine sur l'activité transcétolasiq ue érythrocytaire chez la chèvre.

Ann. Rech. Vét., 1986, 17 (I) : 43-49.

22 - DAVIES (E.J.) ; PILL (A.H.) ; COLLINGS (D.F.) ; VENN (J.A.) ; BRIDGES (G.D.).

Cerebrocortical necrosis in calves.

Net. Rec., 1965, 77, 290.

23 - DAWSON (M.).

Pathogenesis of MAEDI-VISNA.

Vet. Rec., 1987, 120 (19) : 451 - 454.

24 - DEBREUIL (M).

Cortex pré-moteur du macaque et conditionnement instrumental.

Th. Méd. Vét., Alfort, 1972 ; 9.

25 - DEPPSON (S.).

Echoencephalography. The midline echo ; an evaluation of its usefulness for investigation into its source.

Stockolm, Act. Chir. Scand., 1961, 272 (8) : 88 - 91.

26 - DIAS (M.V).

Action of thiamine applied directly to the cerebral cortex.

Science, 1947, 105 : 211 - 212.

27 - DORMOY (O.).

Encéphalopathies familiales complexes avec automutilation, troubles des sensibilités, troubles uriques, dystrophiques cutanoéo-muqueuses et syndrome de LAWRENCE-MOON-BARDET-BIEDL.

J. Nutr., 1951, 43, 413.

29 - EDWIN (E.E.) et LEWIS (G.) ; ALLCROFT (R).

Cerebrocortical necrosis : an hypothesis for the possible role of thiaminases in its pathogenesis.

Vet. Rec., 1968, 83, 176.

- 30 - EDWIN (E.E.) et LEWIS (G.).
Diseases of dairy cattle. Thiamine deficiency with particular reference to CNN. A review and discussion.
J. Dairy, Res., 1971, 38 : 79 - 80.
- 31 - EDWIN (E.E.) et JACKMAN (J.).
Ruminal thiaminases and tissue thiamine in cerebrocortical necrosis (CCN).
Vet. Rec., 1973, 92 : 640 - 641.
- 32 - EDWIN (E.E.) ; HEBERT (CN) ; (JACKMAN (R) ; MASTERMAN (S)).
Thiamine requirement of young ruminants.
J. of Agr. Sci., 1976, 87 : 679 - 688.
- 33 - EDWIN (E.E.) ; SHREEVE (J) ; MARKSON (L.M.).
Diagnostic aspects of cerebrocortical necrosis.
Vet. Rec., 1979, 104 : 4 - 8.
- 34 - ESPINASSE (J) ; REDON (P) ; SIMHA (R.P.).
Reproduction expérimentale de la nécrose du cortex cérébral chez le mouton.
Rev. Méd. Vét., 1971, 122 (5) : 529 - 545.
- 35a - ESPINASSE (J).
Actualités sur la Nécrose du Cortex Cérébral.
Rev. Méd. Vét., 1974, 125 (7) : 991 - 999).
- 35b - ESPINASSE (J).
La Nécrose du cortex cérébral des ruminants.
Rec. Méd. Vét., 1976, 152 (7 - 8) : 443 - 450.
- 35c - ESPINASSE (J).
Techniques de production et pathologie des bovins.
Rev. Méd. Vét., 1985, 136 (3) : 179 - 192.
- 36 - ESPINASSE (J) ; SAVEY (M).
Diagnostic de la nécrose du cortex cérébral des ruminants.
Bull. G.T.V., 1982, 6 : 65 - 73.
- 37 - FREJAVILLE (J-P.).
Vitamines D, B₁ et C Nature, origine, action.
Conc. Méd. Suppl., 1965, 87 (9) : 36 - 40.
- 38 - FRIOT (D) ; CALVET (H).
Biochimie et élevage au Sénégal.
Rev. Elev. Méd. Vét. Pays Trop., 1973, 26 (4) : 75a - 98a.

- 39 - GABBEDY (B.J.), RICHARDS (R.B.).
Polioencephalomalacia of sheep and cattle.
Aust. Vet. J., 1977, 53 (8) : 37 - 39.
- 40 - GARROS (D.).
Reproduction expérimentale de la nécrose du cortex cérébral des petits ruminants adultes.
Th. Méd. Vét., Toulouse, 1972 ; 5.
- 41 - GOUNELLE (H.) ; MARNAY (C.) ; LE BOLZER-ASTIER (M.).
Savoir interpréter les carences vitaminiques et les hypervitaminoses.
Paris, Maloine, 2e éd., 128 p.
- 42 - GOWERS (W.R.).
Lectures on the diagnosis of diseases of the brain.
Londres, Churchill, 1885, 246 p.
- 43 - HAKIZAMUNGU (I.).
L'élevage face à la pression démographique au Rwanda.
Th. Méd. Vét., Dakar, 1986 ; 8.
- 44 - HARPER (P.A.W.) ; HEALY (P.J.) ; DENNIS (J.A.).
Maple syrup urine disease as a cause of spongiform encephalopathy in calves.
Vet. Rec., 1986, 119 (3) : 62 -65.
- 45 - HARS (J.).
Contribution à l'étude de l'électrocardiographie chez les bovins :
Electrocardiogramme de la vache laitière. Application à quelques cas pathologiques.
Th. Méd. Vét., Lyon, 1976 ; 64.
- 46 - HAVEN (Th. R.) ; CALDWELL (D.R.) ; JENSEN (R.).
Role of predominant rumen bacteria in the cause of polioencephalomalacia (cerebrocortical necrosis) in cattle.
- 47 - HIMWICH (H.).
Brain metabolism and cerebral disorders.
Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1951, 451 p.
- 48 - JACKSON (B.) ; WALD (G.).
The action of thiamine and cocarboxylase upon the frog ventricle.
Am. J. Physiol., 1941, 135 : 464 - 473.

- 49 - JENSEN (R) ; GRINNER (L.A.) ; ADAMS (O.R.).
Polioencephalomalacia of cattle and sheep.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1956, 190, : 311 - 321.
- 50 - KAY (R) ; POLLITT (C.C.) ; FANNING (I.D.) et HALL (R.A.).
The experimental infection of horses with Murrey Valley Encephalitis
and Ross River Viruses.
Aust. Vet.J., 1987, 64 (2) : 52 - 54.
- 51 - KAYSER (Ch.).
Physiologie. Système nerveux. Muscle.
2e éd., Paris, Flammarion, 1969 ; 2 , 1467 p.
- 52 - KLEMM (W.R.).
Animal electroencephalography.
Ac. Press. N-Y and Ldn, 1969, I - 12.
- 53 - KNIAZUK (E.E.) ; HANSMOLITOR (M.D.).
The influence of thiamin deficiency on work performance in rats.
J. Pharmacol. Exper. Therap., 1944, 80 : 362 - 372.
- 54 - KORNEGAY (J.N.) ; OLIVER (J.E.) et GORGAREZ (E.J.).
Clinicopathologic features of brain herniation in animals.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1983, 182 (10) : IIII - III6.
- 55 - LEBOULANGER (J.).
Les vitamines. Biochimie, mode d'action, intérêt thérapeutique.
Roche, ..., 84 - 92.
- 56 - LEMOINE (A).
Contribution à l'étude des carences vitaminiques B₁, B₂, B₆, C.
A propos d'une triple enquête portant sur 656 malades hospitalisés.
Th. Méd., Marseille , 1973 ; 279.
- 57 - LINKLATER (K.A.) ; DYSON (D.A.) ; MORGAN (J.T.).
Faecal thiaminase in clinically normal sheep associated with outbreaks
polioencephalomalacia.
Res. Vet. Sci., 1977, 22 : 308 - 312.
- 58 - LOEW (F.M.) ; SMITH (J.D.) et DUNLOP (R.H.).
Polioencephalomalacia and junci : failure to demonstrate thiamine destruc-
tion.
Vet. Rec., 1972, 90 : 657 - 658.
- 59 - LOEW (F.M.).
Nutrition and bovine neurologic diseases.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1975, 166 (3) : 219 - 221.

- 60a - LOUISOT (P.).
Biochimie générale et médicale, structurale, métabolique, sémiologique.
Simep. S.A., 1982, 2 : 217 - 211.
- 60b - LOUISOT (P.).
Biochimie générale et médicale/structurale, métabolique, sémiologique.
Simep. S.A., 1982, 3 : 445 - 697.
- 61 - MARKSON (L.M.) ; WELLS (G.A.H.).
Evaluation of autofluorescence as an aid to diagnosis of cerebrocortical necrosis.
Vet. Rec., 1982, III (15) : 338 - 340.
- 62 - MARTENS (J) ; EIGENMANN (V.J.E.) et Collab.
Contribution au diagnostic différentiel de l'intoxication par le plomb, de la nécrose du cortex cérébral et de la méningo-encéphalomyélite infectieuse thrombo-sépticémique chez le bovin.
Le Pt. Vét., Déc.-Janv. 1982, 13 (62) : 79 - 86.
- 63 - MASSENGO (J); CANDAU (M.).
Evidence of a thiamine deficiency in sheep fed maize silage.
Ann. Rech. Vét., 1982, 13 (4) : 329 - 340.
- 64 - Mc GUIRK (Sh. M.).
Polioencephalomalacia.
Neu. Bov. Dis., 1987 : 107 - 117.
- 65 - Mc MANUS (W.R.) ; BIGHAM (M.L.).
Effects of mineral buffers on the rumen flora of sheeps fed grain diets.
Res. in Vet. Sci., 1978, 24 : 129 - 133.
- 66 - MORGAN (J.T.); LAWSON (G.H.K.).
Thiamine type-I producing bacilli and ovine polioencephalomalacia.
Vet. Rec., 1974, 95 : 361 - 363.
- 67 - MORNET (P.).
Les maladies animales. Leur incidence sur l'économie agricole.
Reg. sur Fr., 16e année, p. 363.
- 68 - MORRIS (J.A.) ; CHANTER (N) et SHERWOOD (D).
Occurrence and properties of FY (AH₂₅)⁺.
Escherichia coli associated with diarrhea in calves.
Vet. Rec., 1987; 121 (9) : 189_ 191.

- 69 - MOURIGUAND (G) ; CHARONNAT (R) et Collab.

La thiamine et ses constituants pyrimidiques et thiazoliques devant l'indice chronologique vestibulaire.

C.R. Ac. Sc., 1953, 238 : 1396 - 1398.

- 70 - NAGA (M.A.) ; HARMEYER (J.H.) et Collab.

Suspected B₁ deficiency of sheep fed a protein-free urea containing purified diet.

J. Am. Sci., 1975, 40 : 1192 - 1197.

- 71 - NUBAHA (F.).

Produits et sous-produits agro-industriels utilisables en alimentation animale au Rwanda.

Th. Méd. Vét., Dakar, 1986 ; 13.

- 72 - POIRIER (J.) ; RIBÉADUMAS (J-F.).

Histologie.

Masson, 2e éd. ; Paris, N-Y, Barcelone, Milan, 1981, p. 103.

- 73 - POLONOVSKI (M.).

Sang-Humeurs-Tissus-Organes.

Biochimie physiologique et sémiologique.

Masson et Cie., 1971, 672 p.

- 74 - RADEMECKER (J.).

Systématique et électroencéphalographie des encéphalites et encéphalopathies.

Paris, Masson, 1956, 122 - 171.

- 75 - RAMMELL (C.G.) ; HILL (J.H.).

A review of thiamine deficiency and its diagnosis especially in ruminants.

N - Z. Net. J., 34 : 202 - 204.

- 76 - RAISEBECK (M.F.).

Is polioencephalomalacia associated with high-sulfate diets ?

J. Am. Vet. Med. Assoc., 1982, 180 (II) : 1303 - 1305.

- 77 - ROBAIN (O.).

Encéphalopathie familiale avec nécrose bilatérale et symétrique des corps striés. Rapports avec l'encéphalopathie de WERNICKE.

Th. Méd., Paris, 1963 ; 114 p.

- 78 - ROBERTS (G.W.) ; BOYD (J.W.).

Cerebrocortical necrosis in ruminants : occurrence of thiamine in the gut of normal and affected animals and its effect on thiamine status.
J. Comp. Path., 1974, 84 : 365 - 373.

- 79 - ROBINSON (F.A.).

The vitamin co-factors of enzyme systems.
Oxford, -Pergamon Press, 1966, pp: 6.-.125.

- 80 - ROGERS (E.F.).

Thiamine Antagonists.
Ann. N - Y. Ac. Sci., 1962, 98 : 412.

- 81 - ROLLIN (B.E.).

The concept of illness in veterinary medicine.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1982, 182 (2) : 122 - 125.

- 82 - ROSEMBERGER (H.R.).

Chemistry and physiology of the vitamins.
N - Y, Intersciences Publ., 1945, 676 p.

- 83 - ROSEMBERGER (G.).

Examen clinique des bovins.
Ed. Pt. Vét., 1979.

- 84 - SAPIENZA (D.A.) ; BRENT (B.E.).

Ruminal thiaminases concentrate adaptation.
J. An. Sci., 1974, 39, 251.

- 85 - SERTEYN (J.M.) ; COPPENS (P.) et Collab.

Myopathie post anesthésique équine : mesure de paramètres respiratoires et hémodynamiques.
Ann. Méd. Vét., 1983, 131 (2) ; 123 - 126.

- 86 - SHREEVE (J.E.) ; EDWIN (E.E.).

Thiaminase producing strains of *Cl. sporogenes* associated with outbreaks of CCN.
Vet. Rec., 1974, 94 : 330.

- 87 - SINHA (R.P.).

Contribution à l'étude expérimentale de la nécrose du cortex cérébral (NCC) chez le mouton adulte.
Th. Méd. Vét., Toulouse, 1971, III p.

- 88 - SMITH (M.C.).
Polioencephalomalacia in goats.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 1979, 174 : 1328 - 1332.
- 89 - SOME (J.).
Contribution à l'étude de l'épidémiologie et de la prophylaxie de la fièvre de la vallée du Rift chez les ruminants domestiques au Burkina-Faso.
Th. Méd. Vét., Dakar, 1988 ; 55.
- 90 - SPINCE (J.B.) ; STEVENS (A.J.) et Collab.
Cerebrocortical necrosis in sheep and cattle.
The clinical syndrome.
Vet. Rec., 1961, 73 : 28 - 34.
- 91 - SPICER (E.M.) ; HORTON (B.J.).
Biochemistry of natural and amprolium-induced polioencephalomalacia in sheep.
Aust. Vet. J., 1981, 57 (5) : 230.
- 92a - STUART (L.D.) ; LEIPOLD (H.W.).
Bovine Degenerative myeloencephalopathy ("Weaver") of Brown Swiss Cattle I :
Epidemiology.
Bov. Prat., 1983, 18 : 129 - 132.
- 92b - STUART (L.D.) ; LEIPOLD (H.W.).
Bovine Progressive Degenerative Myeloencephalopathy ("Weaver") of Brown
Swiss Cattle II : clinical and laboratory findings.
Bov. Prat., 1983, 18 : 133 - 146.
- 93 - SUNDERMAN (F.M.).
Bracken Poisoning in sheeps.
Aust. Vet. J., 1987, 64 (1) : 25 et ss.
- 94 - TERLECKI (S) ; MARKSON (L.M.).
Cerebrocortical necrosis.
Vet. Rec., 1959, 71 : 508 - 512.
- 95 - THIERS (H.).
Les vitamines. Biologie. Emploi thérapeutique.
Masson et Cie., 1956, p. 426 - 452.
- 96 - THORNBUR (E.J.) ; DUNLOP (R.H.) et Collab.
Induced thiamine deficiency in lambs.
Aust. Vet. J., 1981, 57 (1) : 21 - 26.

- 97 - TILLEMENT (J.P.).
Etude des effets métaboliques, pharmacologiques et toxicologiques de la thiamine.
Th. Méd. Paris, 1968 ; I6.
- 98 - TOURNUT (J) ; LABIE (Ch.) et ESPINASSE (J).
Identification en France de la "Nécrose du cortex cérébral" (NCC) chez plusieurs espèces de ruminants.
Rev. Méd. Vét., 1967, II8 (II) : 883 - 896).
- 99 - UNNA (K.) ; PICK (E.P.).
Inhibition of nervous transmission in synapses and endplates by thiamine
J. Pharmacol. Exper. Therp. 8I : 294 - 300.
- 100 - VAN NES (J.J.) ; VAN DEN BROEK (W.E.).
Electroneurographic examination of the ulnar and radial nerves in the dog : references values, biological variation and reproducibility.
Res. in Vet. Sci., 1986, 40 (2) : 189.
- 101 - VUILLAUME (R.).
Biochimie des vitamines.
Paris, E.N.V.A., 1977, 136 p.
- 102 - WACKENHELM (A.).
Encéphalographie gazeuse fractionnée normale et pathologique.
Paris, Doin, 1969, 375.
- 103 - WEST (H.J.) ; OBWOLO (M.).
Bilateral facial paralysis in a cow with listeriosis.
Vet. Rec., 1987, 121 (9) : 204 - 205.
- 104 - WILESMITH (J.W.) ; GITTER (M.).
Epidemiology of ovine listeriosis in Great Britain.
Vet. Rec., 1987, 119 (19) : 467 - 470.
- 105 - WOLSTENHOLME (G.E.W.).
Thiamine deficiency : biochemical lesions and their clinical significance.
Ldn, J and A. Chuschill, 1967, 163 p.
- 106 - WRIGHT (I.D.).
Physiologie appliquée à la médecine.
Paris, Flammarion, Ed. Rev. et Corr., 1980, 668 p.
- =====

T A B L E D E S M A T I E R E S

	PAGES
<u>INTRODUCTION</u>	I
<u>Première partie : ETUDE DESCRIPTIVE</u>	3 - 35
CHAP. I. <u>GENERALITES</u>	
I.1. DEFINITION	
I.2. HISTORIQUE	
I.2.1. La période clinique	
I.2.2. La période expérimentale	
I.3. IMPORTANCE	
I.3.1. Importance dogmatique	
I.3.2. Importance médicale	
I.3.3. Importance économique	
I.4. DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE	
I.5. DONNES EPIZOOTIOLOGIQUES.....	6
I.5.1. Espèces affectées	
I.5.1.1. Dans les conditions naturelles	
I.5.1.2. Dans les conditions expérimentales	
I.5.2. Facteurs prédisposants	
I.5.2.1. La race et le sexe	
I.5.2.2. L'âge	
I.5.3. Circonstances d'apparition	
I.5.3.1. Le régime alimentaire	
I.5.3.2. L'influence des saisons	
I.5.3.3. Autres facteurs	
I.5.4. Caractéristique épizootiologiques	
I.5.4.1. Indices de santé	
I.5.4.2. Mode d'évolution de la NCC	
CHAP. 2. <u>ETUDES CLINIQUE ET NECROPSIQUE</u>	9 - 22
2.1. ETUDE CLINIQUE	
2.1.1. Chez les bovins	
2.1.1.1. Symptômes et signes cliniques	
2.1.1.1.1. Phase de début	

.../...

- a - Les signes généraux
- b - Les signes nerveux
- 2.I.I.I.2. Phase d'état
- 2.I.I.I.3. Phase terminale
- 2.I.I.2. Diagnostic clinique
 - 2.I.I.2.I. Eléments de suspicion clinique
 - 2.I.I.2.2. **Diagnostic différentiel**
 - 2.I.I.2.2.I. Troubles oculaires
 - 2.I.I.2.2.2. Troubles locomoteurs
 - 2.I.I.2.2.3. Troubles comportementaux
 - 2.I.I.2.2.4. Mouvements involontaires
- 2.I.2. Chez les ovins
 - 2.I.2.I. Signes cliniques
 - 2.I.2.I.I. Phase de début
 - 2.I.2.I.I.I. Signes généraux
 - 2.I.2.I.I.2. Signes nerveux
 - 2.I.2.I.2. Phase d'état
 - a - Mouvements involontaires
 - b - Troubles comportementaux
 - c - Autres signes observés
 - 2.I.2.I.3. Phase terminale
 - 2.I.2.2. Diagnostic clinique
 - 2.I.2.3. Diagnostic différentiel
 - 2.I.2.3.I. Au cours de la phase de début
 - a - Troubles comportementaux
 - b - Troubles oculaires
 - c - **Troubles cinétiques**
 - 2.I.2.3.2. Au cours des phases d'état et terminale
 - a - Mouvements involontaires
 - b - Convulsions cloniques
 - c - Déplacements forcés
- 2.I.3. Chez les caprins
 - 2.I.3.I. Signes cliniques
 - 2.I.3.2. Diagnostic clinique
 - 2.I.3.3. Diagnostic différentiel

.../...

2.I.4.	Autres espèces affectées	
2.I.4.I.	Ruminants sauvages	
2.I.4.2.	Monogastriques domestiques et sauvages	
2.I.4.3.	Espèces humaines (Syndrome de WERNICKE)	
2.I.4.3.I.	Manifestations cliniques	
2.I.4.3.2.	Diagnostic clinique	
2.2.	ETUDE NECROPSIQUE.....	22
CHAP. 3.	<u>ETUDE BIOLOGIQUE</u>	22 - 32
3.I.	DONNEES HISTOPATHOLOGIQUES	
3.I.I.	Lésions du SNC	
3.I.I.I.	lésions du cortex cérébral	
3.I.I.I.I.	Dans la substance grise	
3.I.I.I.2.	Dans la substance blanche	
3.I.I.2.	Lésions du cortex cérébelleux	
3.I.I.2.I.	La substance grise	
3.I.I.2.2.	La substance blanche	
3.I.I.3.	Lésions de la région bulbo-protubérantielle	
3.I.2.	Caractéristiques du LCR	
3.2.	DONNES BIOCHIMIQUES	
3.2.I.	Paramètres sanguins	
3.2.I.I.	Témoins de l'activité thiaminique	
3.2.I.2.	Eléments minéraux	
3.2.I.3.	Variation artério-veineuse :	
3.2.2.	Paramètres tissulaires	
3.2.3.	Analyse du LCR	
3.2.4.	Analyse du contenu gastro-intestinal	
3.3.	DONNEES BACTERIOLOGIQUES	
3.4.	AUTRES DONNEES EXPERIMENTALES	
3.4.I.	Enregistrements électrocardiographiques	
3.4.2.	Autres techniques	
CHAP. 4.	<u>TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE</u>	32 - 35
4.I.	TRAITEMENT	
4.I.I.	Traitement spécifique	
4.I.2.	Traitement symptomatique	
4.2.	<u>PROPHYLAXIE</u>	.../...

Deuxième partie : <u>ETUDES ANALYTIQUE ET SYNTHETIQUE</u>	36
CHAP. I. <u>PRESENTATION DES HYPOTHEQUES ETIO-PATHOGENIQUES</u>	37 - 63
I.1. HYPOTHESE TOXICOLOGIQUE	
I.2. HYPOTHESE INFECTIEUSE	
I.3. THEORIE METABOLIQUE	
I.3.1. Thiamine : études théoriques	
I.3.1.1. Structure	
I.3.1.2. Sources et besoins	
I.3.1.2.1. Sources	
I.3.1.2.2. Besoins	
I.3.1.3. Propriétés et dosage	
I.3.1.3.1. Propriétés physico-chimiques	
I.3.1.3.2. Méthodes de dosage	
a - Méthodes microbiologiques	
b - Méthodes physico-chimiques	
c - Méthodes chimiques	
I.3.1.4. Métabolisme	
I.3.1.4.1. Absorption et distribution	
I.3.1.4.2. Incidences métaboliques	
I.3.1.4.3. Action métabolique	
I.3.1.4.3.1. Vitamine B ₁ et décarboxylation de l'acide pyruvique	
I.3.1.4.3.2. Vitamine B ₁ et décarboxylation de l'acide -cétoglutarique	
I.3.1.4.3.3. Thiamine et voie des pentoses	
I.3.1.4.3.4. Thiamine et catabolisme du tryptophane	
I.3.1.4.3.5. Vitamine B ₁ : neurotransmetteur ?	
I.3.1.5. Les effecteurs de la thiamine	
I.3.1.5.1. Les facilitateurs vitaminiques	
I.3.1.5.2. Les inhibiteurs vitaminiques	
I.3.1.5.3. Les inhibiteurs non vitaminiques	
I.3.1.5.3.1. Les analogues structuraux	
a - Composés pyrimidiques et thiazolés	
b - Les hétérovitamines	

.../...

- I.3.I.5.3.2. Les autres inhibiteurs
 - a - Substrats des thiaminases
 - b - Composés alkylthiothiamine
 - c - Inhibiteurs minéraux
 - d - autres antagonistes
- I.3.I.6. Effets pharmacologiques et toxicologiques
 - I.3.I.6.1. Effets pharmacologiques
 - a - Action cardiovasculaire
 - b - Action sur la jonction neuromusculaire
 - c - Action tonique
 - I.3.I.6.2. Effets toxicologiques
 - I.3.I.6.2.1. Toxicité rénale
 - I.3.I.6.2.2. Toxicité cardiaque
 - I.3.I.6.2.3. Toxicité métabolique
 - a - Action périphérique
 - b - Action centrale
- I.3.2. Carence en thiamine et NCC
 - I.3.2.1. Défaut d'apport
 - I.3.2.1.1. Carence alimentaire
 - I.3.2.1.2. Défaut de synthèse
 - I.3.2.1.3. Excès de destruction
 - I.3.2.1.3.1. Influence du PH
 - I.3.2.1.3.2. Rôle des thiaminases
 - I.3.2.2. Carence d'absorption
 - I.3.2.3. Défaut d'utilisation métabolique

CHAP. 2. ANALYSE ET CRITIQUE DES HYPOTHESES ETIO-PATHOGENIQUES..... 63 - 78

2.I. ANALYSE DES SCHEMAS D'ETUDE

- 2.I.1. Le concept de maladie
- 2.I.2. Théorie métabolique et NCC : discussions paradigmatique
 - 2.I.2.1. Théorie métabolique et faits **cliniques**
 - 2.I.2.2. Théorie métabolique et faits anatomo-pathologiques
 - 2.I.2.3. Théorie métaboliques et faits biochimiques
ou métaboliques

.../...

2.1.2.4.	Théorie métabolique et faits pharmacologiques	
2.1.2.5.	Théorie métabolique et faits toxicologiques	
2.1.2.6.	Théorie métabolique et faits expérimentales	
2.1.3.	Considérations méthodologiques	
2.1.3.1.	accumulation factuelle	
2.1.3.2.	Analyse systémique	
2.2.	CRITIQUE DES HYPOTHESES METABOLIQUE.....	63
2.2.1.	Etude analytique : notions préliminaires	
2.2.1.1.	Structure du neurone, organisation du cortex	
2.2.1.2.	Phénomènes ioniques, métabolisme du neurone	
2.2.1.3.	Neurotransmetteur dans les synapses neuro-neuroniques	
2.2.1.4.	Structures corticales et activités tonique, clonique et électrique visuelle	
2.2.2.	Etude synthétique théorique	
2.2.2.1.	Carence thiaminique et métabolisme énergétique neuronale	
2.2.2.2.	Carence thiaminique et phénomènes ioniques	
2.2.2.3.	Carence thiaminique et neurotransmetteurs	
2.2.2.4.	Carence thiaminique et activité fonctionnelle	
2.2.2.5.	Déficiência thiaminique et topographie des lésions histopathologiques	
2.3.	PROPOSITIONS DE PREUVES EXPERIMENTALES	
2.3.1.	Témoins de modifications des activités toniques et clo- niques	
2.3.2.	Témoins de modifications de la motricité téléocinétique	
2.3.3.	Témoins de modifications de l'activité électrique visuelle	
2.3.4.	Témoins de modifications du métabolisme énergétique neu- ronal	
2.3.5.	Témoins de modifications de la transmission nerveuse	

<u>C O N C L U S I O N S</u>	79
------------------------------------	----

<u>B I B L I O G R A P H I E</u>	81 - 91
--	---------

<u>T A B L E . D E S M A T I E R E S</u>	
--	--

SERMENT DES VETERINAIRES DIPLOMES DE DAKAR

"Fidèlement attaché aux directives de Claude BOURGELAT, fondateur de l'enseignement vétérinaire dans le monde, je promets et je jure devant mes maîtres et mes aînés :

- d'avoir en tous moments et en tous lieux le souci de la dignité et de l'honneur de la profession vétérinaire ;
- d'observer en toutes circonstances les principes de correction et de droiture fixés par le code déontologique de mon pays ;
- de prouver par ma conduite, ma conviction, que la fortune consiste moins dans le bien que l'on a, que dans celui que l'on peut faire ;
- de ne point mettre à trop haut prix le savoir que je dois à la générosité de ma patrie et à la sollicitude de tous ceux qui m'ont permis de réaliser ma vocation.

QUE TOUTE CONFIANCE ME SOIT RETIREE S'IL ADVIENNE QUE JE ME PARJURE".

=====

LE CANDIDAT

VU

LE DIRECTEUR

de l'Ecole Inter-Etats des
Sciences et Médecine Vétérinaires

LE PROFESSEUR RESPONSABLE

de l'Ecole Inter-Etats des Sciences
et Médecine Vétérinaires

VU

LE DOYEN

de la Faculté de Médecine
et Pharmacie

LE PRESIDENT DU JURY

Vu et permis d'imprimer.....

Dakar, le.....

LE RECTEUR, PRESIDENT DE L'ASSEMBLEE DE L'UNIVERSITE DE DAKAR.