

FOCUS

La riduzione dell'uso di antibiotici e la produzione di polli antibiotic-free: *fattori predisponenti e strategie di controllo dell'enterite necrotica*

Charles L. Hofacre, DVM, MAM, Ph.D.

Presidente del Southern Poultry Research Group, Watkinsville, Georgia

A. Gregorio Rosales, DVM, MS, Ph.D, DACPV

Consulente in Patologia Aviare

Introduzione

L'enterite necrotica (EN) è una malattia batterica causata dal *Clostridium perfringens* (CP) che colpisce i polli da carne tra le 2 e le 5 settimane di età. Si tratta di un'enterotossitemia (infezione batterica con produzione di tossine intestinali), che si manifesta con una malattia clinica di breve durata seguita da improvviso aumento della mortalità degli animali. Alcuni ceppi di CP sono in grado di produrre potenti tossine che causano danni alla mucosa intestinale e al fegato. L'EN è stata diagnosticata in tutto il mondo, causa patologie cliniche e subcliniche, nonché sostanziali perdite economiche dovute alla mortalità, a costi di trattamento aggiuntivi e alla riduzione della produttività dei volatili. Per molti anni, il costo globale della malattia è stato stimato in 2 miliardi di dollari l'anno. Tuttavia, l'impatto economico dell'EN è costantemente in aumento, a partire dagli anni 2000, in seguito alla crescente tendenza del mercato, che richiede polli da carne privi di antibiotici (ABF), alla revisione dei costi di produzione e all'esecuzione di ulteriori ricerche sul suo impatto reale. Recentemente, la stima delle perdite attribuite all'EN a livello mondiale è di circa 6 miliardi di dollari all'anno.

Negli ultimi decenni, l'EN è stata controllata mediante l'aggiunta al mangime di antibiotici promotori di crescita (AGP) come bacitracina, lincomicina, avoparcina, virginiamicina e tilosina. Più recentemente è stato autorizzato l'utilizzo dell'antibiotico (AB) avilamicina. Tuttavia, la pressione dei consumatori o le normative per rimuovere i farmaci anticoccidici e ionofori con attività di AGP, hanno portato ad avere con maggiore frequenza casi clinici e subclinici di EN, un problema emergente per l'industria dei polli da carne. Inoltre, è ampiamente riconosciuto che l'EN è una malattia complessa e multifattoriale, che si verifica in seguito ad alterazioni della normale microflora intestinale, a fattori che in campo causano danni alla mucosa intestinale e all'uso di materie prime nel mangime che rallentano il transito intestinale e possono favorire la crescita eccessiva di CP e la produzione di tossine. Lo scopo di questo articolo è di riassumere le attuali conoscenze sui fattori che contribuiscono all'insorgenza della malattia e sulle strategie di prevenzione e controllo che possono essere utilizzate a livello globale nelle produzioni con ridotto uso di AB e ABF, per prevenire la malattia, per proteggere la salute intestinale e per garantire un alto livello di benessere e di crescita dei polli.

Enterite Necrotica nei Broilers

Agente eziologico: Clostridium perfringens

Il CP è un batterio Gram-positivo, anaerobico, sporigeno che si trova nel suolo, nella polvere, nella lettiera del pollame e nelle feci. Le spore sono estremamente resistenti all'essiccazione, alla disinfezione con agenti chimici e alle temperature estreme. Le spore consentono al CP di sopravvivere nei pollai per lunghi periodi e così può essere facilmente trasmesso ai cicli successivi. I ceppi CP non associati all'EN fanno parte della normale flora del tratto intestinale di polli sani (commensali) e culturalmente possono essere riscontrati nel duodeno, digiuno, ileo e ciechi. Si ritrovano nell'intestino già dopo poche ore dalla schiusa e il loro numero aumenta gradualmente, fino a colonizzare gli ultimi tratti dell'intestino e i ciechi. Negli soggetti sani, l'intestino contiene un gran numero di CP (fino a 105 unità formanti colonie/grammo di contenuto). Si tratta di una popolazione mista contenente solo una bassa percentuale di ceppi patogeni o produttori di tossine. Tuttavia, è stato dimostrato che quando si verificano focolai, un singolo clone patogeno di CP prolifera in seguito ad una serie di eventi favorevoli (che continuano a essere studiati), si sposta per la peristalsi inversa o retroperistalsi nelle regioni superiori dell'intestino, producendo tossine. In questa zona si riscontra il danno maggiore.

La CP è un patogeno opportunistico che può anche causare intossicazione alimentare nell'uomo ed enterotossitemia in altre specie animali. Tuttavia, questi ceppi di CP non sono gli stessi che causano malattie nei polli. La EN nei polli è causata da CP di tipo G, precedentemente identificato come ceppo di tipo A o C che proliferano nell'intestino tenue e secernono una o più esotossine. Secondo numerosi rapporti, i ceppi di CP variano in virulenza e capacità di causare la malattia. Inizialmente, una α -tossina era considerata la tossina più importante coinvolta, ma recentemente è stata trovata un'altra tossina, nota come NetB. Entrambe le tossine hanno mostrato la capacità di danneggiare la superficie epiteliale intestinale, causando infiammazione, ulcerazione e necrosi (morte dei tessuti). Gli studi hanno suggerito che ceppi patogeni di CP possono possedere altri fattori di virulenza, ovvero, altre tossine, batteriocine e enzimi idrolitici che consentono loro di aderire, formare biofilm, colonizzare, prosperare ed eludere il sistema immunitario dei volatili.

L'infezione nel fegato e le tossine che ne derivano possono anche causare epatite acuta o cronica, che porta a morte o alla comparsa di malattie subcliniche. Casi lievi sono stati associati ad aumento degli scarti al macello per presenza di lesioni epatiche.

Sintomi clinici

L'EN può manifestarsi sia in forma clinica che subclinica. La malattia può comparire nei polli da carne tra le 2 e le 5 settimane di età, ma l'esordio solitamente avviene tra gli 11 e i 18 giorni. Come si può facilmente prevedere, l'insorgenza spesso si associa al cambiamento del mangime, da tipologia starter a grower. La fase sintomatica è generalmente breve, i soggetti ammalati mostrano depressione, atassia locomotoria, piume arruffate, diarrea, e muoiono entro poche ore. Le forme acute sono caratterizzate da un improvviso aumento della mortalità nei gruppi (superiore allo 0,2 % al giorno). Nei casi più gravi, la perdita può raggiungere l'1% al giorno se non si effettuano trattamenti. Qualora si sospetti un focolaio, i volatili malati e morti devono essere allontanati tempestivamente dal capannone per ridurre la diffusione della malattia attraverso il contatto diretto.

L'EN subclinica è con tutta probabilità economicamente più importante in quanto può persistere inosservata nei gruppi e quindi non trattata. Le infezioni subcliniche hanno un impatto negativo sugli indicatori prestazionali come la crescita, l'indice di conversione del mangime (FCR) e l'uniformità dei gruppi. Il costo del mangime rappresenta circa il 65-75% del costo di produzione dei polli da carne, e quindi, la malattia può avere un grave impatto sulla redditività della filiera di produzione della carne, riducendo l'assunzione di mangime, l'aumento di peso corporeo e aumentando l'indice di conversione.

Lesioni, Diagnosi e Trattamento

È importante esaminare soggetti eutanassati o morti di recente, per rilevare anche le lesioni che tendono ad essere meno evidenti. Diventano più difficili da identificare una volta che l'intestino inizia a decomporsi. Le lesioni macroscopiche si trovano principalmente nell'intestino tenue (ansa discendente del duodeno, nel digiuno e occasionalmente nell'ileo) e nel fegato. L'intestino può apparire congestionato, sfiancato a tratti, friabile, può contenere gas e abbondante contenuto liquido, emorragico e maleodorante (**Figura 1**). La mucosa intestinale può apparire ispessita con una superficie granulare (**Figura 2**) o ricoperta da pseudomembrane ditteriche ruvide e brunastre (**Figura 3**). Occasionalmente, i segmenti interessati dell'intestino tenue hanno una consistenza compatta. Nel fegato possono essere presenti aree multifocali di colorazione pallida o giallastra (**Figura 4**), con ingrossamento della cistifellea. Entrambi i lobi del fegato possono apparire ingrossati, scoloriti e consistenti al tatto, per la presenza di estese alterazioni. I reni sono generalmente pallidi e spesso ingrossati, con uno aspetto lobulare.

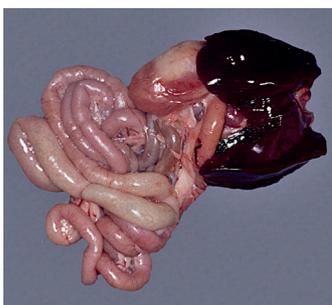


Figura 1. Le lesioni intestinali si riscontrano nel digiuno e nell'ileo, che appaiono distesi (rigonfi), friabili, con pareti sottili. Contengono gas e un abbondante materiale fluido.



Figura 2. La mucosa intestinale può apparire ispessita, con una superficie ruvida, di aspetto granulare.



Figura 3. Mucosa intestinale ispessita, di aspetto granulare, coperta da rugose pseudomembrane ditteriche.

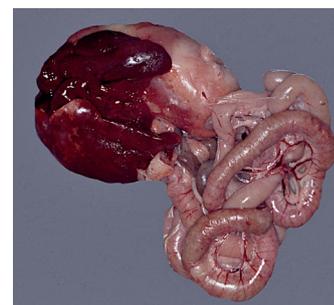


Figura 4. L'intestino appare congesto, sfiancato. Nel fegato possono essere presenti aree multifocali di colorazione pallida o giallastra.

L'enterite mucoide è una caratteristica delle infezioni subcliniche in assenza di mortalità significativa. Occasionalmente, al macello si riscontra una condizione nota come colangioepatite, caratterizzata dalla presenza di fegati giallastri ingrossati e di consistenza compatta. Queste lesioni derivano dalla invasione del tessuto epatico e della cistifellea da parte del CP e sono caratteristiche delle infezioni subcliniche.

La diagnosi presuntiva dell' EN si basa sull'evidenza delle lesioni macroscopiche e sull'analisi microscopica di raschiati intestinali che rivelano la presenza di tappeti di bastoncelli Gram-positivi. I metodi diagnostici di conferma comprendono l'esame istopatologico delle lesioni intestinali e l'isolamento del CP in anaerobiosi, utilizzando agar sangue e terreni di coltura selettivi incubati a 37°C seguiti dalla tipizzazione con PCR.

Occasionalmente, l'EN viene diagnosticata negli allevamenti di pollastre riproduttrici da carne. Si verifica solitamente in seguito alla sospensione dell'alimentazione, in presenza di distribuzione irregolare del mangime e quando si verificano casi di coccidiosi. Occasionalmente si osserva un discreto rigonfiamento del terzo inferiore dell'intestino, con presenza di aree necrotiche, che avviene in concomitanza o in seguito a infezioni da *Eimeria brunetti*.

Per il trattamento di allevamenti con lesioni e mortalità dovuti a EN, gli AB più comunemente usati nell'acqua da bere sono Penicillina, Tetraciclina, Lincomicina, Tilosina e Bacitracina. I soggetti in genere rispondono favorevolmente al trattamento AB entro 24-48 ore, a meno che la dose non sia errata o non sia presente un'altra malattia come la coccidiosi. I gruppi trattati con AB non potranno essere utilizzati nei programmi ABF. Attualmente, gli sforzi per prevenire la malattia si concentrano sul miglioramento degli aspetti gestionali e sull'utilizzo di strategie che non comprendano l'uso di AB (alternative), come di seguito illustrato. Tuttavia, è importante sottolineare che qualora si verificassero gravi episodi di malattia, i veterinari devono prescrivere un trattamento AB per proteggere la salute e il benessere degli animali.

Fattori predisponenti

Il CP è la principale causa di EN nei polli da carne e studi recenti hanno dimostrato che i ceppi patogeni possono alterare la normale microflora intestinale, prendendo il posto dei batteri clostridi commensali (non patogeni). Il processo esatto e le proprietà molecolari che consentono a CP di moltiplicarsi selettivamente e produrre danni sono stati e continuano a essere studiati. Tuttavia, è ampiamente accettato che l'inizio e lo sviluppo della malattia facciano parte di un complesso sistema che richiede una serie di fattori predisponenti (**Figura 5**). Questi fattori sembrano avere un ruolo importante, poiché danneggiamo la normale microflora intestinale (causando disbatteriosi) e generano condizioni favorevoli affinché i ceppi patogeni di CP si moltiplichino a dismisura, agiscano attraverso i loro fattori di virulenza (esotossine ed enzimi), eludano il sistema immunitario e causino danni intestinali ed epatici. I fattori predisponenti più noti sono riassunti nella **Tabella 1** e sono discussi nelle sezioni seguenti.

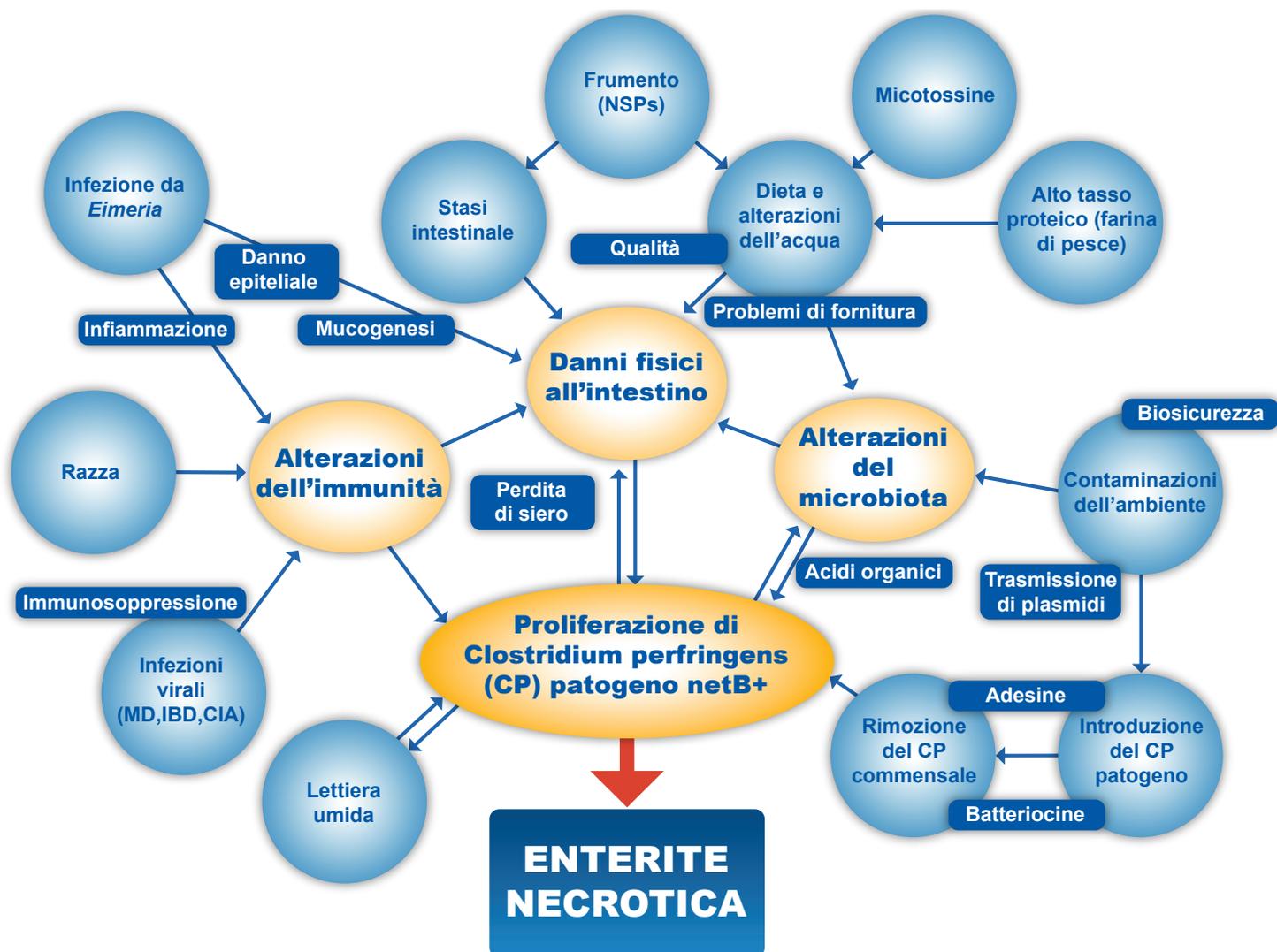


Figura 5. Riepilogo dei fattori predisponenti per lo sviluppo di EN nei polli. I fattori predisponenti sono inseriti nei cerchi e gli effetti principali da loro prodotti sono evidenziati negli ovali. I fattori importanti che possono modificare l'influenza dei fattori predisponenti sono indicati nei piccoli riquadri rettangolari. MD= Malattia di Marek, IBD=Bursite Infettiva, CIA=Anemia infettiva dei polli, NSP=polisaccaridi non amidacei.

Fonte: Moore R. J. (2016). Necrotic enteritis predisposing factors in broiler chickens. Avian Pathology 45:3, pages 275-281. Stampato con il permesso di Taylor & Francis Ltd.

Tabella 1. Principali fattori predisponenti associati ad episodi di EN in broiler ABF.

FATTORI	PRINCIPALI EVIDENZE	COMMENTI
COCCIDIOSI	Danni all'epitelio intestinale, perdita di proteine plasmatiche, aumento della produzione di muco ed alterazione della normale microflora intestinale	Frequenti infezioni causate soprattutto da <i>Eimeria maxima</i> ed <i>Eimeria acervulina</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Divieto di utilizzo di anticoccidici ionofori 	Coccidiosi clinica e subclinica che danneggia l'intestino	Il controllo mediante l'utilizzo di anticoccidici di sintesi chimica richiede una attenta selezione e una rotazione dei prodotti disponibili
<ul style="list-style-type: none"> • Resistenza alle terapie anticoccidiche 	Le infezioni cliniche e subcliniche possono causare danni all'intestino	L'attento controllo dei risultati zootecnici e della salute intestinale attraverso la verifica delle lesioni e/o la conta delle oocisti può essere di aiuto nel capire l'efficacia e/o la necessità di cambiare gli anticoccidici.
<ul style="list-style-type: none"> • Vaccini vivi contro la coccidiosi 	I cicli delle oocisti non uniformi e l'esposizione ad un'alta carica di oocisti causano danni all'intestino.	La tecnica di somministrazione del vaccino e la gestione della pulcinaia durante le prime tre settimane sono fattori chiave per prevenire queste reazioni avverse
IMMUNODEPRESSIONE E STRESS	Sviluppo funzionale irregolare dei sistemi immunitario e digestivo. Alterazioni della normale microflora intestinale.	Aumento del rischio di EN per l'accresciuta sensibilità alle infezioni batteriche.
<ul style="list-style-type: none"> • Virus che causano immunodepressione e/o micotossine 	I danni al sistema immunitario e alla barriera intestinale nelle prime settimane aumentano la sensibilità all'EN e la gravità delle lesioni.	E' importante avere una buona immunità materna e prevenire l'esposizione precoce a virus immunodepressori e alle micotossine.
<ul style="list-style-type: none"> • Freddo in pulcinaia, umidità della lettiera, alta densità, modifiche alla razione alimentare, interruzioni dell'alimentazione. 	Le carenze gestionali hanno effetti negativi sulla crescita, sullo sviluppo intestinale e sull'attecchimento della normale microflora intestinale.	L'EN può comparire con maggior frequenza durante il cambio tra la dieta di partenza e quella di crescita, negli allevamenti con gestione scadente.
COMPOSIZIONE DELLA DIETA	La crescita del CP e l'incidenza dell'EN sono favorite da fattori naturali e da componenti specifici della dieta.	Gli ingredienti creano condizioni favorevoli al CP per proliferare e produrre tossine.
<ul style="list-style-type: none"> • Cereali con grani di piccole dimensioni, come il frumento, segale, orzo e avena. 	Alti livelli di polisaccaridi non amidacei solubili in acqua (NSP) aumentano la viscosità del contenuto intestinale.	Diminuzione della digeribilità e riduzione della velocità di transito lungo l'intestino
<ul style="list-style-type: none"> • Alti livelli di proteine nella dieta, proteine di origine animale. 	La microflora intestinale può essere danneggiata dalla presenza di CP, dalle ammine biogene e dalla rancidità dei grassi.	Influisce negativamente sulla microflora intestinale e crea le condizioni favorevoli per la crescita del CP.
<ul style="list-style-type: none"> • Farina di carne, di pesce e di ossa. 	La microflora intestinale può essere danneggiata dalla presenza di CP, dalle ammine biogene e dalla rancidità dei grassi	La scarsa qualità di questi ingredienti si associa a casi di EN.
<ul style="list-style-type: none"> • Macinatura fine del mangime 	Riduzione del tempo di transito del mangime	Aiuta la crescita del CP.

Coccidiosi

La coccidiosi continua a essere la malattia che con maggior frequenza causa danni all'intestino dei polli da carne in tutto il mondo, seguita dall'EN. Sono molti gli agenti in grado di arrecare danni alla mucosa intestinale (virus enterici, elminti, micotossine, ammine biogene, rancidità del grasso o stress), ma la patologia più diffusa è la coccidiosi del duodeno e del digiuno da *Eimeria maxima* ed *Eimeria acervulina*. La coccidiosi può manifestarsi per aumento della resistenza ai coccidiostatici ionofori o a quelli di sintesi chimica, oppure in seguito all'utilizzo di vaccini vivi contro la coccidiosi.

Diversi vaccini disponibili in commercio (a base di oocisti sporulate vive), sono composti da specie *Eimeria* non attenuate o poco attenuate, che devono invadere la mucosa intestinale e moltiplicarsi (sono necessari almeno 3 cicli di infezione consecutivi per sviluppare un'immunità solida), il che provoca un certo grado di danno epiteliale. Questo effetto potrebbe essere aggravato da somministrazioni o assunzioni non uniformi del vaccino, che possono portare ad avere un significativo numero di soggetti non immunizzati ed esposti a una dose più alta e pericolosa di oocisti, poiché le oocisti vaccinali vive si diffondono dai soggetti vaccinati a quelli non vaccinati. Il danno all'epitelio intestinale causato da coccidi di campo o vaccinali provoca la perdita di nutrienti (proteine plasmatiche) e un aumento della produzione di muco (a causa della risposta infiammatoria indotta dai linfociti T), che diventa un ricco substrato per la proliferazione di CP, si ha quindi produzione di tossine, l'ulteriore distruzione la normale microflora e si arriva alla comparsa dell'EN (**Figura 6**). Per questo motivo, alcune specie di coccidi come *Eimeria maxima*, sono utilizzate in modelli sperimentali in combinazione con ceppi patogeni di CP, per indurre l'EN e/o valutare l'efficacia sia di AB che di prodotti alternativi sul controllo della malattia.



Figura 6. Ipotetica illustrazione sulle modalità con le quali una coccidiosi può provocare reazione mucogenica, favorendo la crescita di CP e la comparsa di EN.

Adattato da: Collier, C.T., C.L. Hofacre, A.M. Payne, D.B Anderson, P. Kaiser, R.I. Mackie, and H.R. Gaskins (2008). Coccidia-induced mucogenesis promotes the onset of necrotic enteritis by supporting *Clostridium perfringens* growth. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 122: 1-2, pages 104-115.

Dopo la vaccinazione contro la coccidiosi, eseguita con spray a gocce grosse o con granuli di gel presso l'incubatoio, nel gruppo si verifica un picco nella conta delle oocisti 18 giorni dopo la vaccinazione. Com'era prevedibile, le esperienze sul campo hanno dimostrato che i gruppi di polli da carne vaccinati con il vaccino vivo contro la coccidiosi e non trattati con anticoccidici, corrono un rischio maggiore di soffrire di EN a ridosso dei 18 giorni di età.

Gli anticoccidici polieterei ionofori somministrati con il mangime (monensin, salinomina, lasalocid, narasin, maduramicina e semduramicina), sono stati e continuano ad essere strumenti molto efficaci per controllare la coccidiosi e ridurre il rischio di EN grazie alla loro attività aggiuntiva contro i clostridi. Nell'Unione Europea i fattori di crescita ad azione antibiotica sono stati vietati nella produzione dei polli da carne, prima su base volontaria e successivamente per legge. Gli anticoccidici ionofori sono invece ancora utilizzati. Sebbene gli ionofori non siano utilizzati nell'uomo e abbiano una modalità d'azione diversa rispetto agli AB che si utilizzano in terapia, negli Stati Uniti sono considerati AB e, pertanto, sono stati banditi dai sistemi di produzione ABF. I sistemi di produzione di polli da carne senza AB negli Stati Uniti vengono comunemente definiti "allevati senza antibiotici" (RWA), "nessun utilizzo antibiotici" (NAE) e ABF. In generale, i risultati sul campo dimostrano che gli allevamenti che non utilizzano farmaci ionofori hanno maggiori probabilità di andare incontro a casi di EN, rispetto a quelli che utilizzano ionofori, sempre che non ci siano problemi di resistenza ai farmaci.

Immunosoppressione and Stress

L'immunosoppressione e lo stress causati da fattori gestionali e da infezioni possono alterare la microflora intestinale dei volatili e aumentare il rischio di sviluppare EN. Cambiamenti improvvisi nella composizione dei mangimi o il passaggio dalle diete starter a quelle di crescita spesso vengono associati ad episodi di EN. Pulcinne non correttamente riscaldate (più comuni durante i mesi invernali), in presenza di una ventilazione ridotta e con una maggiore umidità della lettiera, sono state associate a un aumento del rischio ed a ripetuti episodi di EN in allevamenti che solitamente manifestano problemi ricorrenti. Le esperienze sul campo hanno dimostrato che un'elevata densità di allevamento è un significativo fattore predisponente dell'EN, a causa dei suoi effetti dannosi sul benessere dei soggetti e sulla salute dell'intestino. Infezioni virali, come quelle da virus della malattia di Marek, da virus dell'Anemia Infettiva dei polli e da virus della Bursite Infettiva, che danneggiano il sistema immunitario degli volatili, riducono la resistenza alle infezioni batteriche nell'intestino e potrebbero aumentare la gravità dell'EN.

Alcuni studi hanno anche dimostrato che le aflatoossine, le micotossine più tossiche, per la loro nota capacità di deprimere la risposta immunitaria, possono favorire l'insorgenza di EN riducendo la produttività dei polli da carne. La presenza di aflatoossine nella dieta, in allevamenti a rischio per EN, aumenta la gravità delle lesioni intestinali e riduce ulteriormente l'assunzione di mangime, l'aumento di peso e aumenta l'indice di conversione. Le micotossine del *Fusarium* (deossinivalenolo, fumonisine) da sole o in associazione, possono causare danni alla barriera intestinale, con conseguente fuoriuscita di proteine dal plasma all'intestino, ridotto assorbimento dei nutrienti e aumento dei livelli di nutrienti disponibili nel lume per la crescita del CP.

Una qualità ottimale dei pulcini e una loro accurata gestione durante la schiusa, la lavorazione e il trasporto sono essenziali per garantire la loro salute ed il corretto sviluppo dei sistemi immunitario e digerente. Il surriscaldamento, la disidratazione o il raffreddamento durante queste fasi, possono avere effetti dannosi sulla maturazione del tratto intestinale dei pulcini e, a loro volta, ridurre l'assunzione di mangime e l'assorbimento di nutrienti. La qualità dei pulcini è stata identificata come un importante fattore predisponente e punto critico importante per ridurre al minimo il rischio di EN in tutte le tipologie produttive di polli da carne.

Composizione della dieta

La natura e i componenti specifici della dieta sono fattori importanti che possono stimolare la crescita del CP e influenzare l'incidenza della EN. Le diete a base di cereali con grani di piccole dimensioni, come frumento, segale, avena e orzo, con alti livelli di polisaccaridi non amidacei indigeribili e solubili in acqua (NSPS), possono rappresentare un rischio maggiore di EN rispetto alle diete a base di mais. Questi effetti sono probabilmente correlati a differenze nella viscosità del contenuto intestinale, alla minor digeribilità ed al rallentamento del transito attraverso l'intestino. Gli NSP sono composti idrofili che inducono i volatili ad aumentare il consumo di acqua. L'aumento dell'assunzione di acqua ha come conseguenza una maggiore escrezione di acqua con le feci e un conseguente aumento dell'umidità e deterioramento

delle condizioni della lettiera. Inoltre, gli NSP possono anche interagire con alcune proteine nell'epitelio intestinale con conseguente aumento della produzione e della secrezione di muco, consentendo ai ceppi patogeni di CP di aderire e proliferare.

Le diete ad alto contenuto proteico con profili di aminoacidi squilibrati provocano un eccesso di aminoacidi nella parte distale dell'intestino. La metabolizzazione di queste proteine o amminoacidi in eccesso può produrre fenoli, tioli, ammine, ammoniaca, indoli e aumentare il pH della parte finale dell'intestino. Questo influisce sul profilo della microflora e crea condizioni favorevoli per la proliferazione di patogeni enterici come CP. In particolare, le fonti proteiche di origine animale possono contenere concentrazioni relativamente elevate di proteine scarsamente digeribili, che possono fungere da substrato per il CP. Le farine di pesce, di carne e ossa, sono state correlate a casi di malattia, in particolare quando la loro qualità è scadente (per la presenza di zinco, glicina e metionina - Lo zinco aumenta la produzione di α -tossina e la protegge dagli effetti delle ammine biogene e dalla rancidità dei grassi). La farina di pesce è nota per essere una fonte relativamente importante di tripsina, mentre la glicina sembra stimolare la crescita del CP. Le fonti proteiche di origine animale (farina di pesce e farina di carne e ossa) sono state quindi associate ad elevata presenza di CP e ad episodi di EN, nei polli da carne e nei riproduttori.

Anche le fonti di grasso animale di scarsa qualità potrebbero aumentare l'incidenza della EN e questo è un motivo per preferire l'olio vegetale nelle attuali diete dei polli da carne. I grassi rancidi (per alto contenuto di radicali liberi generati dall'ossidazione) riducono l'appetibilità del mangime e riducono l'utilizzo dei nutrienti reagendo con proteine, lipidi e vitamine liposolubili. Inoltre, i radicali liberi possono causare infiammazioni intestinali e portare a malassorbimento. L'utilizzo di formulazioni a basso costo (con aggiunta di ingredienti di bassa qualità/prezzo), i cambiamenti frequenti nella formulazione, l'elevata variabilità nei prodotti alternativi, la presenza di ammine biogene, i grassi rancidi e le farine di soia poco o troppo tostate possono aumentare il rischio di avere casi di EN.

Alcuni studi hanno rivelato che livelli elevati (15%) di distillers di cereali essiccati con solubili (DDGS) possono aumentare la gravità degli episodi di EN. Anche l'eccesso di calcio nella dieta è stato riconosciuto come importante fattore nel determinismo della EN, ma il meccanismo è ancora sconosciuto. Altri fattori meno significativi associati all'incidenza di EN includono lectine, tannini, inibitori della tripsina (presenti nella farina di soia) e micotossine, che da soli o in combinazione, possono influire sulla digeribilità, sull'irritazione dei tessuti, sulla microflora intestinale e sull'assorbimento dei nutrienti.

Anche la forma fisica del mangime potrebbe avere importanza, poiché le diete finemente macinate sono state identificate come un fattore di rischio, in particolare quando si utilizzano cereali con grani di piccole dimensioni. Il mangime macinato grossolanamente stimola la funzione gastrica (secrezione di acido cloridrico) e aumenta tempo di ritenzione del mangime sia nel proventricolo che nel ventriglio. Al contrario, il mangime macinato finemente riduce il tempo di ritenzione del mangime e consente al CP di crescere più velocemente rispetto al mangime macinato grossolanamente.

Strategia di controllo integrata

Sulla base delle attuali conoscenze, è logico che la prevenzione della EN clinica e subclinica richieda di prendere coscienza del fatto che debba essere evitato qualsiasi potenziale danno alla mucosa intestinale, che debba essere prevenuta la proliferazione del CP patogeno e che una microflora intestinale benefica debba attecchire ed essere preservata. Questi obiettivi verranno con tutta probabilità raggiunti con una strategia di gestione integrata, che consideri i fattori di rischio più noti e significativi, per evitare di creare le condizioni che possano portare alla propagazione di ceppi patogeni di CP e all'inizio della malattia.

Controllo della coccidiosi

La prevenzione e il controllo della coccidiosi è il fattore principale per la riduzione del rischio di EN. Per controllare la coccidiosi correttamente e ridurre l'incidenza dell'EN è necessario considerare la rotazione dei farmaci anticoccidici (per preservarne l'efficacia) o la rotazione tra i farmaci e vaccinazione, in base ai livelli di rischio e all'incidenza stagionale. La somministrazione corretta di vaccini vivi contro la coccidiosi (per garantire un dosaggio e una copertura ottimali del vaccino), seguita da un'adeguata gestione della pulcinaia (per promuovere un'adeguata ciclizzazione delle oocisti), è

stata riconosciuta come fondamentale per evitare possibili effetti avversi e pertanto predisporre gli allevamenti all'EN. La vaccinazione contro la coccidiosi è utilizzata da alcune aziende ABF tutto l'anno, mentre altre vaccinano durante l'estate e autunno e utilizzano anticoccidici non ionofori (ad esempio: decochinato, nicarbazina, zoalene, amprolium) durante i mesi invernali (con umidità più elevata e temperature più fredde). Alcune operazioni hanno ottenuto benefici vaccinando con vaccini vivi contro la coccidiosi, seguiti poi dalla somministrazione nel mangime di un anticoccidico non ionoforo come il decochinato, la robenidina o lo zoalene dai 14 ai 30 giorni di età. Questo approccio è denominato "bio-shuttle" e può portare ad avere un minor numero di casi di EN dopo la vaccinazione. Il successo di questo metodo dipende dal buon sviluppo dell'immunità contro la coccidiosi e, pertanto, è importante non somministrare un anticoccidico troppo presto (occorre fare in modo che avvengano da uno e mezzo a due cicli di oocisti vaccinali). Anche in questo caso, questa strategia potrebbe far parte di un programma di rotazione.

Quando la vaccinazione contro la coccidiosi fa parte di una strategia preventiva, è di fondamentale importanza garantire la vitalità del vaccino, una sua corretta manipolazione, un'adeguata somministrazione e un'umidità sufficiente della lettiera per ottenere la massima copertura, un ciclo delle oocisti uniforme e il raggiungimento dell'immunità di gregge. Se la lettiera è troppo secca e il tasso di sporulazione delle oocisti vaccinate è basso, il ciclo delle oocisti vitali nel capannone può essere ritardato o alterato. Un ritardo nel ciclo potrebbe far sì che alcuni soggetti non ne vengano in contatto (non siano esposti), mentre altri possano iniziare ad eliminare le oocisti di un secondo ciclo riproduttivo. Di conseguenza, i soggetti non vaccinati potrebbero ingerire ed essere esposti a una dose elevata di oocisti vaccinali vive, o persino a oocisti di ceppi di campo, in grado di apportare danni all'intestino e indurre coccidiosi clinica. La densità dei soggetti in allevamento è un altro fattore importante per garantire un ambiente abitativo equilibrato, che consentirà una adeguata ciclizzazione delle oocisti vaccinali vive. In generale, i vaccini vivi non attenuati richiedono 21 soggetti/m² per i primi sette giorni. Dopo la prima settimana, i polli dovrebbero avere più spazio (almeno 16,5 soggetti/m²). Per garantire una corretta eliminazione, sporulazione e ciclizzazione delle oocisti, è importante che ai soggetti non sia data la possibilità di utilizzare tutto il capannone prima di 10-12 giorni. In molte aziende si opera in questo modo: utilizzando metà capannone, si allevano i soggetti in questa pulcinaia per almeno 10 giorni, mantenendo al tempo stesso temperatura, umidità relativa e ventilazione adeguate nel capannone (vedere la nota editoriale di seguito).

Cambiamenti nella Dieta, Aspetti Gestionali e Prodotti Alternativi

Il bilanciamento della composizione delle diete dei polli da carne, l'attenta selezione degli ingredienti dei mangimi e del tipo di mangiatoia, nonché la gestione dell'alimentazione, sono probabilmente i successivi componenti più importanti (anche dal punto di vista economico), di una strategia di prevenzione integrata. Gli obiettivi sono evitare l'infiammazione dell'intestino, la secrezione di muco, le alterazioni alla digestione e all'assorbimento, nonché l'eccesso di nutrienti non digeriti nella sezione distale dell'intestino. L'integrazione di enzimi (ad es. xilanasi) nelle diete con frumento, orzo, avena e segale aiuta a ridurre la quantità di carboidrati indigeribili e la viscosità della dieta. Inoltre, gli studi hanno dimostrato che l'integrazione del mangime con Selenio o Zinco organici, nelle prime settimane di vita dei polli da carne, potrebbe essere utile per ridurre le conseguenze negative dell'EN. La gestione corretta della somministrazione del mangime è importante (facile accesso alla mangiatoia, idoneo spazio di alimentazione ed adeguata distribuzione); devono essere evitate la discontinuità o le interruzioni nella somministrazione di mangime, attraverso pratiche di alimentazione e gestione dell'illuminazione adeguate. I gruppi sottoposti a lunghi periodi di buio senza assunzione di mangime, sembrano essere maggiormente a rischio di avere problemi di EN.

Stanno diventando sempre più diffusi i prodotti alternativi, additivi per mangimi composti da microrganismi benefici (probiotici) per colonizzare e/o bilanciare la microflora intestinale e per prevenire le alterazioni che possono predisporre i volatili all'EN. È stato dimostrato che i probiotici o la somministrazione diretta di batteri (DFM) come il *Bacillus subtilis* e il

NOTA EDITORIALE: In alcuni casi le raccomandazioni sulla gestione degli autori differiscono dai consigli pubblicati da Aviagen. Per ulteriori informazioni sulle densità di allevamento consigliate da Aviagen e sul controllo della coccidiosi, fate riferimento a *Aviagen Broiler Management Handbook and Coccidiosis Control in Broilers with Use of Vaccines*. Potrebbe essere necessario adeguare la densità di allevamento in base a particolari condizioni dei capannoni e/o aziendali. Il monitoraggio continuo delle prestazioni del gruppo, gli esami di routine del punteggio delle lesioni da coccidi e le valutazioni sul conteggio delle oocisti, possono aiutare a valutare l'efficacia di un programma di controllo della coccidiosi.

Bacillus licheniformis, riducono la gravità delle lesioni da EN e la conseguente mortalità, con risultati paragonabili a quelli del trattamento con Virginiamicina. Diverse specie di *Lactobacillus spp.* sono stati in grado di ridurre il numero di CP e la gravità delle lesioni da EN modulando la risposta immunitaria.

In generale, la somministrazione di probiotici o DFM, ha lo scopo di aumentare la popolazione di batteri intestinali benefici (*Lactobacillus spp.*, *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* e *Enterobacter spp.*), e questo:

- Riduce la concentrazione di patogeni enterici mediante esclusione competitiva o produzione di proteine (batteriocine), che inibiscono la crescita di batteri patogeni.
- Migliora la capacità digestiva stimolando una maggiore attività enzimatica.
- Migliora l'assunzione di mangime e l'assorbimento dei nutrienti.
- Riduce la produzione di ammoniaca.
- Neutralizza le enterotossine.
- Migliora le funzioni immunitarie.
- Riduce le risposte infiammatorie.
- Produce prodotti di fermentazione benefici come gli acidi grassi volatili.

I probiotici sono stati usati da soli o in combinazione con acidi organici (formico, propionico, sorbico e butirrico) per promuovere un ambiente intestinale acido che può aiutare a potenziare i loro effetti favorevoli. Sono state pubblicate prove sui vantaggi crescenti della somministrazione nel mangime di butirato di sodio microincapsulato, per proteggere lo strato epiteliale intestinale e ridurre i danni causati dall'EN negli allevamenti con ben riconosciute problematiche. Tuttavia, la ricerca e le esperienze sul campo con vari prodotti alternativi hanno riportato risultati discordanti quando sono stati utilizzati per controllare gli episodi di EN. La variabilità dei risultati può essere dovuta a differenti condizioni ambientali, all'impatto di specifici fattori predisponenti e alla virulenza dei ceppi CP in determinate situazioni. La somministrazione orale di flora intestinale normale, non identificata, proveniente da polli adulti sani, nota come esclusione competitiva (EC), ha dimostrato, in condizioni sperimentali e sul campo, di ridurre la conta di CP nell'intestino, le lesioni da EN, la mortalità e le perdite produttive.

Altri prodotti alternativi, compresi i prodotti di estrazione della parete cellulare dei lieviti contenenti mannano-oligosaccaridi (MOS) o β -glucani, hanno dimostrato la capacità di ridurre gli effetti clinici e la gravità delle lesioni causate dall'EN per i loro effetti antinfiammatori, perché favoriscono la secrezione di immunoglobuline e la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA). Anche numerosi estratti vegetali (fitochimici), noti per contenere vari ingredienti antibatterici come tannini e oli essenziali (OE), potrebbero anche essere promettenti alternative agli AGP. Piante ricche di tannino come la moscata o vite americana, il castagno, la vinaccia, vinaccioli e quebracho (pianta della famiglia delle anacardiacee), contengono prodotti (composti fenolici e flavonoidi) che possono avere attività antibatterica contro vari patogeni enterici. I prodotti derivati dall'uva, castagno e quebracho, hanno attività antibatteriche e antitossiniche in vitro contro CP e, studi in vivo, hanno confermato la loro capacità di ridurre la conta CP e la gravità delle lesioni nei polli da carne affetti da coccidi e CP. La capacità di alcuni tannini di ridurre la carica batterica nella lettiera dopo la loro escrezione fecale potrebbe essere uno strumento prezioso per ridurre la probabilità di reinfezione da CP. Gli OE e i loro composti (timolo, carvacrolo, eugenolo e citronellolo) hanno dimostrato attività antibatterica contro CP e alcuni possibili effetti modulatori sulla microflora intestinale e sulle funzioni digestive. Sebbene i tannini e gli OE possono essere considerati essere prodotti alternativi interessanti, sono necessari ulteriori studi per comprendere la loro modalità di azione sulla microflora intestinale, per valutare il loro dosaggio, la stabilità e l'efficacia adeguati.

Esiste una vasta gamma di prodotti alternativi e di additivi per mangimi che hanno dimostrato benefici, ma non è ancora possibile suggerire un singolo prodotto o una strategia ideale per salvaguardare la salute intestinale e prevenire l'EN. Tuttavia, la disponibilità di prodotti con un potenziale promettente, potrebbe permettere il loro utilizzo anche in associazione, per sviluppare strategie sinergiche in grado di prevenire la crescita eccessiva del CP patogeno, contribuendo nel contempo a mantenere una microflora intestinale sana. Qualsiasi combinazione di prodotti (ad esempio, un prodotto che agisce tramite EC o un probiotico, in combinazione con acidi organici e altri additivi per mangimi come lieviti e/o estratti vegetali), deve dimostrare benefici misurabili in termini di prevenzione, prestazioni ed efficacia in termini di costi in condizioni commerciali. Inoltre, sarà importante considerare che il CP e altri patogeni enterici sono microrganismi altamente adattabili. Pertanto, potrebbe essere necessario utilizzare questi prodotti con equilibrio perché potrebbero manifestarsi fenomeni di resistenza.

Qualità del pulcino, gestione della pulcinaia e del capannone

La qualità del pulcino è un termine ampio che comprende la taglia, il peso, la vivacità, la salute, la vivibilità e le prestazioni ottimali durante i primi giorni di vita. In generale, alla qualità dei pulcini si associano i seguenti fattori:

- Salute e nutrizione dei riproduttori
- Qualità e igiene del guscio d'uovo
- Pratiche di conservazione, incubazione e schiusa delle uova
- Sanificazione dell'incubatoio
- Lavorazione, trasporto e consegna pulcini

Garantire la produzione e la fornitura costante di pulcini di qualità è estremamente importante per la riuscita dei programmi ABF e la riduzione del rischio di EN nei polli da carne. Inoltre, i livelli adeguati di immunità materna, la prevenzione dell'immunosoppressione e la gestione degli stress ambientali sono fondamentali per mantenere la salute dei polli da carne e promuovere lo sviluppo ottimale del sistema digestivo e immunitario dei soggetti.

Le buone condizioni in fase di pulcinaia e di crescita sono fondamentali per garantire un consumo costante di mangime e acqua, una crescita ottimale, il corretto sviluppo intestinale e la ridotta incidenza di EN durante le prime quattro settimane di vita (la finestra dell'EN). Negli ultimi anni, si sono diffuse alcune pratiche per garantire ottime condizioni durante la pulcinaia e la crescita. Sono le seguenti:

- Utilizzo di termometri a raggi infrarossi per monitorare le temperature uniformi della lettiera prima del posizionamento dei pulcini (28-30°C, umidità relativa al 60-70%), e di termometri auricolari digitali per misurare le temperature cloacali (rettali) dei pulcini (39,4- 40,5°C), utili per valutare le condizioni della schiusa, del trasporto e della pulcinaia.
- Posizionamento di luci a LED lungo le linee di abbeveratoi e mangiatoie, che vengono utilizzate per attirare i pulcini verso il mangime e l'acqua.
- Pulizia delle tubazioni dell'acqua e degli abbeveratoi per rimuovere i biofilm, nei quali il CP può persistere ed essere protetto dall'azione della maggior parte dei disinfettanti e antimicrobici durante i periodi di vuoto sanitario.
- La carta stesa in pulcinaia al momento dell'accasamento dei pulcini, con sopra mangime sbriciolato disperso aiuta a far partire bene i gruppi.
- Il controllo del "riempimento del gozzo" è un modo pratico per valutare la qualità e l'efficacia delle pratiche di svezzamento (l'obiettivo è quello di avere il 95% di riempimento entro 24 ore dall'accasamento).
- L'uso di prodotti alternativi si è dimostrato efficace nel promuovere il normale sviluppo della flora intestinale e nel ridurre l'incidenza di EN nei sistemi di produzione di ABF. Alcune aziende hanno riscontrato benefici somministrando un prodotto probiotico o di EC in incubatoio e acidificando l'acqua potabile (pH 4-6) durante i primi 7-10 giorni di vita.

È indispensabile che la lettiera sia di adeguato spessore e sia composta da materiale assorbente. L'umidità della lettiera superiore al 35% è correlata a fattori di rischio elevati per la salute e il benessere dei soggetti. La lettiera più asciutta si ottiene anche utilizzando correttamente la ventilazione e gli abbeveratoi (prevenendo le perdite). Nei capannoni con pavimento in terra battuta, dove si sono verificati in precedenza focolai ed è presente una elevata quantità di spore di CP, possono essere utili, per prevenire ricomparsa della malattia, una pulizia e una disinfezione accurate seguite dall'aggiunta di NaCl (0,292-0,366 kg/m²). Teoricamente, le aziende che riutilizzano la lettiera devono avere tempi vuoto sanitario di almeno 14-18 giorni tra un ciclo e l'altro. Durante il vuoto sanitario, si utilizzano spesso tecniche per evitare la formazione di croste nella lettiera, per gestirne la fermentazione (compostaggio interno) e si aggiungono ammendanti per ridurre la carica microbica e il pH (per promuovere un ambiente acido), con lo scopo di ridurre la crescita e la persistenza di vari patogeni enterici, incluso il CP. Le esperienze negli Stati Uniti hanno dimostrato che l'EN si verifica meno frequentemente negli allevamenti di polli da carne con lettiera riutilizzata, suggerendo che l'esposizione precoce a un piccolo numero di CP e alla microflora intestinale benefica può essere utile per ridurre il rischio di EN. Tuttavia, è anche noto che in alcuni allevamenti, sono stati isolati ceppi di CP estremamente patogeni, in grado di causare gravi focolai anche in assenza di coccidiosi come fattore predisponente. Pertanto, a seguito di gravi focolai di EN e poiché le spore di CP sono altamente resistenti, si raccomanda di rimuovere la lettiera e di mettere in atto procedure complete di pulizia e disinfezione dei capannoni.

Future possibilità di controllo

La ricerca in futuro potrà spiegare meglio e in dettaglio i meccanismi che favoriscono la proliferazione dei ceppi patogeni di CP, così come identificare ulteriormente i fattori di virulenza che potrebbero essere combattuti con prodotti alternativi e/o strategie combinate. Inoltre, una maggiore conoscenza sui prodotti alternativi e sulle loro modalità di azione potrebbe migliorare e rendere più efficaci le misure preventive. Questa conoscenza aiuterà a migliorare le attuali strategie di prevenzione e intervento. Infine, l'identificazione di specifici biomarcatori e lo sviluppo di strumenti diagnostici, potrebbe essere d'aiuto per il mantenimento della salute intestinale, per consentire l'individuazione precoce degli allevamenti a rischio e anche per la diagnosi differenziale tra coccidiosi e EN, cosa che sarebbe molto utile per poter decidere le azioni correttive appropriate e garantire così la salute e il benessere degli allevamenti.

La ricerca sui vaccini continua ad individuare prodotti in grado di indurre un'immunità precoce contro il CP. I vaccini possono essere uno strumento importante se vengono prodotti vaccini vettorizzati vivi (ricombinanti), che possano essere facilmente somministrati con lo scopo di proteggere la mucosa intestinale da fattori critici di virulenza. Recentemente, è stato sviluppato e autorizzato negli Stati Uniti per la somministrazione in incubatoio, un vaccino vivo ricombinante basato su un ceppo attenuato di *Salmonella Typhimurium* (RASV) che esprime geni del CP codificanti per le esotossine α -tossina e NetB. Questo vaccino contro la *Salmonella* è progettato per diffondersi nei tessuti linfoidei e, dopo essersi replicato alcune volte nei volatili, subire una lisi cellulare programmata, in modo da facilitare il rilascio di antigeni e prevenire così la diffusione del ceppo vaccinale nell'ambiente. Sperimentalmente, la somministrazione orale di questo vaccino ricombinante nei pulcini da carne, ha determinato una significativa risposta immunitaria della mucosa con produzione di anticorpi immunoglobuline (IgA, IgG e IgM), che proteggono dai sintomi clinici e dagli effetti avversi dell'infezione sperimentale con CP. Al momento della stesura di questo documento, sono in corso studi sul campo per valutare la capacità protettiva di questo vaccino e la sua compatibilità con altri vaccini e prodotti alternativi.

Sommario

- L'EN è un'enterotossinemia complessa e multifattoriale nei polli da carne, causata da ceppi di CP che possiedono fattori di virulenza e producono esotossine, che danneggiano la mucosa dell'intestino tenue e il fegato.
- L'EN è considerata una tra le malattie che causano i maggiori danni al mondo ai polli da carne, a causa dei suoi effetti negativi, sia subclinici che clinici, sulla loro salute e sulle loro prestazioni.
- L'incidenza dell'EN è aumentata sulla scia del trend crescente di produzione di polli da carne ABF.
- Diversi fattori predisponenti possono contribuire a creare condizioni che portano alla proliferazione di ceppi patogeni di CP e all'insorgenza di rotture di EN.
- Una strategia di prevenzione integrata, si basa sulle conoscenze attuali sui fattori predisponenti, sul come evitarne gli effetti dannosi sulla salute intestinale, sulla microflora intestinale e sulla digestione e assorbimento dei nutrienti.
- Sono fondamentali per prevenire questa malattia il controllo della coccidiosi e l'assenza di altri fattori in grado di causare danni intestinali, alterazioni della microflora intestinale e dei processi digestivi e di assorbimento.
- Ad oggi, è improbabile che un singolo prodotto o strategia alternativa sostituisca gli AGP ed elimini il rischio di EN in un sistema di produzione ABF.
- I prodotti alternativi utilizzati come additivi per mangimi sono sempre più impiegati, da soli o in associazione, per promuovere la salute intestinale, prevenire danni alla microflora intestinale e ridurre l'insediamento e la proliferazione di patogeni enterici come il CP.
- La ricerca in corso per determinare i meccanismi e i fattori di virulenza attraverso i quali il CP provoca l'EN, unita a un'ulteriore comprensione delle interazioni e dello sviluppo di prodotti alternativi e vaccini ricombinanti, apporteranno le conoscenze necessarie per migliorare le attuali strategie di prevenzione.

Riferimenti

- Abdul-Aziz, T., and H. J. Barnes (2018). Necrotic enteritis, in: Gross Pathology of Avian Diseases. American Association of Avian Pathologists Inc., pages 50-52.
- Applegate T., and C. Bortoluzzi (2018). Nutritional modifications to decrease the risks of necrotic enteritis. 2nd International Conference of Necrotic Enteritis. American Association of Avian Pathologists. Denver, Colorado.
- Archambault M. (2018). The biofilm of *Clostridium perfringens*. 2nd International Conference of Necrotic Enteritis. American Association of Avian Pathologists. Denver, Colorado.
- Bangoura B., A. A. Alnassan, M. Lendner , A. A. Shehat, M. Krüger, and A. Dauschies (2014). Efficacy of an anticoccidial live vaccine in prevention of necrotic enteritis in chickens. *Experimental Parasitology* 145: Oct., pages 125-134.
- Caly D. L., R. D’Inca, E. Auclair, and D. Drider (2015). Alternatives to antibiotics to prevent necrotic enteritis in broiler chickens: A microbiologist’s perspective. *Frontiers in Microbiology* 6: Dec., pages 1-12.
- Collier C. T., C. L. Hofacre, A. M. Payne, D. B Anderson, P. Kaiser, R. I. Mackie, and H. R. Gaskins (2008). Coccidia-induced mucogenesis promotes the onset of necrotic enteritis by supporting *Clostridium perfringens* growth. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 122: 1-2, pages 104-115.
- Cravens R. L., G. R. Gross, F. Chi, E .D. De Boer, S. W. Davis, S. M. Hendrix, J. A. Richardson, and S. L. Johnston (2013). The effects of necrotic enteritis, aflatoxin B1, and virginiamycin on growth performance, necrotic enteritis lesions scores, and mortality in young broilers. *Poultry Science* 92, pages 1997-2004.
- Da Costa M., K. Cookson, S. Davis, S. Hendrix, J. Schaeffer, and J. Dickson (2017). Effects of various anticoccidials as bio-shuttle alternatives for broilers under a necrotic enteritis challenge. *International Poultry Scientific Forum*. Atlanta, Georgia.
- Diaz-Carrasco J. M., L. M. Redondo, E. A. Redondo, J. E. Dominguez, A. P. Chacana, and M. E. Fernandez Miyakawa (2016). Use of plant extracts as an effective manner to control *Clostridium perfringens* induced necrotic enteritis in poultry. *BioMed Research International*, Article ID 3278359.
- Hernandez-Patlan D., B. Solis-Cruz, K. Patrin Pontin, X. Hernandez-Velasco, R. Merino-Guzman, B. Adhikari, R. López-Arellano, Y. M. Kwon, B. M. Hargis, M. A. Arreguin-Nava, G. Tellez-Isaias, and J. D. Latorre (2019). Impact of Bacillus direct fed microbial on growth performance, intestinal barrier integrity, necrotic enteritis lesions, and ileal microbiota in broiler chickens using a laboratory challenge model. *Frontiers in Veterinary Medicine* 6: Apr., pages 1-11.
- Hofacre C. L., J.A. Smith., and G. F Mathis (2018). An optimist’s view on limiting necrotic enteritis and maintaining broiler gut health and performance in today’s marketing, food safety and regulatory climate. *Poultry Science* 97: pages 1929-1933.
- Hofacre C. L. (2020). Development of a mass administered vaccine for prevention of necrotic enteritis in broilers. American Association of Avian Pathologists. Virtual meeting.
- Jiang Y., H. Mo, C. Willingham, S. Wang, J. Park, W. Kong, K.L. Roland, and R. Curtis III (2015). Protection against necrotic enteritis in broiler chickens by regulated delayed lysis Salmonella vaccines. *Avian Diseases* 59:475-485.
- Moore R. J. (2016). Necrotic enteritis predisposing factors in broiler chickens. *Avian Pathology* 45:3, pages 275-281.
- M’Sadeq S.A., S. Wu, R. A. Swick, and M. Choct (2015). Towards the control of necrotic enteritis in broiler chickens with in-feed antibiotics phasing-out worldwide. *Animal Nutrition* 1:1, pages 1–11.

Paiva D., and A. McElroy (2014). Necrotic enteritis: Applications for the poultry industry. *Journal of Applied Poultry Research* 23: pages 557-566.

Prescott J. F., V. R. Parreira, I. M. Gohari, D. Lepp, and J. Gong (2016). The pathogenesis of necrotic enteritis in chickens: What we know and what we need to know: a review. *Avian Pathology* 45: pages 288-294.

Ross Tech (1999). Necrotic enteritis and associated conditions in broiler chickens. Ross Breeders Limited.

Smith J.A. (2018). Understanding the pathogenesis of necrotic enteritis caused by *Clostridium perfringens*. 2nd International Conference of Necrotic Enteritis. American Association of Avian Pathologists. Denver, Colorado.

Song B., H. Li, Y. Wu, W. Zhen, Z. Wang, Z. Xia, and Y. Guo (2017). Effect of microencapsulated sodium butyrate dietary supplementation on growth performance and intestinal barrier function of broiler chickens infected with necrotic enteritis. *Animal Feed Science and Technology* 232: Oct., pages 6-15.

Timbermont L., F. Haesebrouck, R. Ducatelle, and F. Van Immerseel (2011). Necrotic enteritis in broilers: an updated review on the pathogenesis, *Avian Pathology* 40:4 pages 341-347.

Tsiouris V. I. Georgopoulou, C. Batzios, N. Pappaioannou, R. Ducatelle, and P. Fortomaris (2015). High stocking density as a predisposing factor for necrotic enteritis in broiler chicks. *Avian Pathology* 44:2, pages 59–66.

Van Immerseel F., E. Dierick, J. Derix, L. Van Damme, M. Husta, E. Goossens, and R. Ducatelle (2018). Controlling the necrotic enteritis threat without antibiotics, A European experience. 2nd International Conference of Necrotic Enteritis. American Association of Avian Pathologists. Denver, Colorado.

Van Immerseel F., J. De Buck, F. Pasmans, G. Huyghebaert, F. Haesebrouck, and R. Ducatelle. (2004). *Clostridium perfringens* in poultry: an emerging threat for animal and public health. *Avian Pathology* 33: 6, pages 537-549.

Wade B., and A. L. Keyburn (2015). The true cost of necrotic enteritis. *World Poultry* 31, pages 16-17.

Xu S., S. Lee, H. S. Lillehoj, Y. H. Hong, and D. Bravo (2017). Effects of dietary selenium on host response to necrotic enteritis in young broilers. *Research in Veterinary Science* 98: Feb., pages 66-73.

Xue G., W. Shu-Biao, M. Choct, and R.A. Swick (2017). Effects of yeast on growth performance, immune responses and intestinal short chain fatty acids concentrations of broilers in an experimental necrotic model. *Animal Nutrition* 3: pages 399-405.

Williams R. B. (2005). Intercurrent coccidiosis and necrotic enteritis of chickens: rational, integrated disease management by maintenance of gut integrity. *Avian Pathology* 34:3, pages 159-180.



www.aviagen.com

Politica sulla privacy: Aviagen® registra dati personali per comunicare efficacemente ed inviare informazioni sui propri prodotti e la propria attività. Questi dati possono riguardare l'indirizzo di posta elettronica, il nome, l'indirizzo dell'attività lavorativa ed il numero di telefono. La nostra politica si trova sul sito Aviagen.com.

Aviagen® ed il logo Aviagen sono marchi commerciali registrati da Aviagen negli Stati Uniti ed in altri paesi. Tutti gli altri marchi commerciali o marche sono registrati dai rispettivi proprietari.

©2022 Aviagen.