

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

---

Année 2003

**COMPARAISON  
D'UN ANTISEPTIQUE ET  
D'UNE ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES  
ASSOCIES AUX PROSTAGLANDINES  
DANS LE TRAITEMENT DES METRITES  
POST-PUERPERALES DE LA VACHE LAITIERE**

THESE

Pour le

DOCTORAT VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Le

2003

Par **ISABELLE, RAYMONDE, COLETTE DARRAS**

Née le 28 mai 1978 à Boulogne sur Mer (Pas de Calais)

JURY

Président : Mr

Professeur à la faculté de médecine de Créteil

Membres :

Directeur : Mr MIALOT

Professeur à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Mme GRIMARD-BALLIF

Professeur à l'Ecole Vétérinaire d'Alfort

## **LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT**

Directeur : M. le Professeur MORAILLON Robert

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs PARODI André-Laurent, PILET Charles

Professeurs honoraires : MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, THERET Marcel, VUILLAUME Robert

### **DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)**

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. BRUGERE Henri, Professeur

<p><b>-U.P. D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</b> Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur* M. DEGUEURCE Christophe, Maître de conférences Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, AERC</p> <p><b>-U.P. DE PATHOLOGIE GENERALE, MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE</b> Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur Mme VIALE Anne-Claire, Maître de conférences</p> <p><b>-U.P. DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE</b> M. BRUGERE Henri, Professeur * Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur M. TIRET Laurent, Maître de conférences</p> <p><b>-U.P. DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</b> Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * Mme HUYNH-DELERME, Maître de conférences contractuel M. TISSIER Renaud, Maître de conférences contractuel</p>	<p><b>-U.P. D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE</b> M. CRESPEAU François, Professeur * M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur Mlle BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p><b>-U.P. DE BIOCHIMIE</b> M. BELLIER, Maître de conférences*</p> <p>M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</p> <p><b>-U.P. DE VIROLOGIE</b> M. ELOIT Marc, Professeur * (rattaché au DEPEC) Mme ALCON Sophie, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES</b> M. MOUTHON Gilbert, Professeur (rattaché au DPASP)</p> <p><b>-DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE</b> Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel</p>
---	--

### **DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)**

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjointe : Mme BEGON Dominique, Professeur

<p><b>-U.P. DE MEDECINE</b> M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* M. CLERC Bernard, Professeur Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences contractuel Melle MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- U.P. DE CLINIQUE EQUINE</b> M. DENOIX Jean-Marie, Professeur * M. TNIBAR Mohamed, Maître de conférences contractuel M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences Mme DESJARDINS-PESSON Isabelle, Maître de confér. contractuel Melle GIRAUDET Aude, Maître de conférences contractuel-</p> <p><b>- U.P. DE REPRODUCTION ANIMALE</b> M. MIALOT Jean-Paul, Professeur * (rattaché au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP)</p>	<p><b>-U.P. DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</b> M. FAYOLLE Pascal, Professeur *</p> <p>M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur M. VIGUIER Eric, Maître de conférences Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle RAVARY Béangère, AERC M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de Conférences contractuel</p> <p><b>-UNITE FONCTIONNELLE DE RADIOLOGIE</b> Mme BEGON Dominique, Professeur M. RUEL Yannick, AERC</p> <p><b>-U.P. DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</b> M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Maître de conférences Melle MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>-U.P. D'ALIMENTATION</b> M. PARAGON Bernard, Professeur * M. GRANDJEAN Dominique, Maître de conférences</p>
--	--

### **DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)**

Chef du département : M. CERF Olivier, Professeur - Adjoint : Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Maître de conférences

<p><b>-U.P. DES MALADIES CONTAGIEUSES</b> M. TOMA Bernard, Professeur * M. BENET Jean-Jacques, Professeur Mme HADDAD HOANG XUAN Nadia, Maître de confér. contractuel M. SANAA Moez, Maître de conférences</p> <p><b>-U.P. D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE</b> M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur M. CERF Olivier, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p>	<p><b>-U.P. DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE</b> M. BOSSE Philippe, Professeur * M. COURREAU Jean-François, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Maître de conférences Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences</p> <p><b>-U.P. DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR</b> Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur * (rattachée au DSBP) M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences associé M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences</p>
---	--

A mon père,  
A François,  
A ma grand-mère,  
A Mickaël,

A tous ceux qui m'ont soutenue pendant ces cinq années.

*A Monsieur le professeur*

De la faculté de médecine de Créteil,  
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence  
De notre jury de thèse,  
Hommage respectueux.

*A Monsieur le Professeur MIALOT,*

De l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort  
Qui m'a permis de réaliser ce travail, m'a soutenue tout au long des étapes  
Et dans l'élaboration de ce document,  
Sincères remerciements.

*A Madame le Professeur GRIMARD-BALLIF,*

De l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort  
Qui m'a aidé dans l'élaboration de ce document  
Et qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse,  
Sincères remerciements.

Je souhaite tout d'abord remercier le docteur JOLY, sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé, pour les renseignements qu'il m'a apportés et pour le temps qu'il m'a généreusement consacré.

Je tiens aussi à remercier le docteur Cousinard pour les conseils et les connaissances qu'il m'a apportés.

Je tiens également à remercier Fabienne Constant pour le temps et le soutien qu'elle m'a si gentiment accordés.

Je tiens également à remercier le laboratoire Schering Plough pour m'avoir autorisé à réaliser cet essai et pour m'avoir fourni les données sur le médicament utilisé.

# LISTE DES ABREVIATIONS

- PGF2 $\alpha$  : prostaglandine F2 $\alpha$
- PGE2 : prostaglandine E2
- E.N.V.A. : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
- GnRH : Gonadotropin Releasing hormone
- I.A. : insémination artificielle
- I.M. : intramusculaire
- Ig : immunoglobuline
- LH : hormone lutéinisante
- IGF1 : Insulin-like Growth Factor 1
- BHV-4 : Herpesvirus bovin de type 4
- FSH : hormone folliculo-stimulante
- FD : follicule dominant
- CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- Sulfa/TMP : sulfamides-triméthoprim
- IVT : Intervalle Vêlage-Traitement
- IVIA1 : Intervalle Vêlage-1<sup>ère</sup> Insémination Artificielle
- IVIAf : Intervalle Vêlage-Insémination fécondante
- QT : variable quantitative
- QL : variable qualitative
- TP : taux protéique
- PG : prostaglandine
- IVTC : Intervalle Vêlage-Traitement en Classe
- NIAC : Nombre d'Inséminations Artificielles en Classe
- AS+PG : Antiseptique + Prostaglandines
- AB + PG : Antibiotique + Prostaglandines

# TABLE DES MATIERES

<b>Introduction</b>	5
<b><u>Première partie : Etude bibliographique</u></b>	7
<b>CHAPITRE I : INVOLUTION UTERINE ET REPRISE DE LA CYCLICITE OVARIENNE POST-PARTUM</b>	9
<b>A . L'involution utérine normale</b>	9
1 . Définition de l'utérus involué	10
2 . Evolution de l'utérus au cours du post-partum	10
2.1. Aspects macroscopiques	10
2.2. Aspects microscopiques	12
2.3. Evolution de l'infection au cours du post-partum	12
3 . Imprégnation hormonale de l'utérus et son involution	14
4 . Moyens de défense de l'utérus	15
<b>B . La reprise de la cyclicité suite au vêlage</b>	17
1 . Mécanismes	17
2 . Facteurs influençant la durée de l'anoestrus post-partum	18
<b>CHAPITRE II : ETUDE CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE DES METRITES</b>	21
<b>A . Etude clinique des métrites</b>	21
1 . Différentes formes de métrites	21
2 . Diagnostic des infections utérines	22
2.1. La palpation transrectale	22
2.2. L'examen vaginal	22
2.3. Les prélèvements bactériologiques	22
2.4. L'échographie	22
2.5. Le diagnostic histologique	23
<b>B . Epidémiologie des métrites post-puerpérales de la vache laitière</b>	23
1 . Agents responsables des métrites	23
2 . Facteurs extrinsèques	23
2.1. L'année	23
2.2. La saison de vêlage	24
2.3. Le troupeau	24
2.4. L'alimentation	24
3 . Facteurs intrinsèques	25
3.1. L'état corporel	25
3.2. L'âge	25
3.3. La production laitière	25

3.4. Les antécédents d'endométrite	26
3.5. La cyclicité	26
3.6. Le produit du vêlage	26
a . La gémellité	26
b . La viabilité du veau	26
3.7. Relation entre vêlage difficile et affections utérines	27
a . Vêlage difficile et intervention au vêlage	27
b . Rétention placentaire	27
<b>CHAPITRE III : TRAITEMENT DES METRITES POST-PUERPERALES</b>	<b>29</b>
<b>A . Utilisation des substances hormonales dans le traitement des métrites</b>	<b>29</b>
1 . Action des hormones sexuelles sur l'utérus	29
2 . Intérêt des prostaglandines exogènes	29
3 . Autres substances hormonales utilisables	32
3.1. La gonadolibérine	32
3.2. Les oestrogènes	33
3.3. L'ocytocine	33
<b>B . Les traitements anti-infectieux</b>	<b>35</b>
1 . Critères de choix d'un antibiotique pour le traitement d'une métrite	35
1.1. Nature des germes présents	35
1.2. Importance des propriétés physico-chimiques et biologiques de l'antibiotique	37
2 . Choix de la voie d'administration des anti-infectieux	39
2.1. La voie systémique	39
2.2. La voie locale	40
3 . Les traitements antiseptiques par voie locale	41
<b>C . Etude d'une association d'antibiotiques et d'un antiseptique utilisés dans le traitement des métrites</b>	<b>42</b>
1 . L'association ampicilline-colistine	42
1.1. L'ampicilline	42
a . Caractéristiques de la molécule d'ampicilline	42
b . Stabilité	42
c . Activité anti-bactérienne	43
1.2. La colistine	43
a . Caractéristiques de la molécule de colistine	43
b . Stabilité	44
c . Activité anti-bactérienne	44
1.3. L'association ampicilline-colistine	44
2. L'acide dihydroxy-diméthyl-diphénylméthane-disulfonique	44
2.1. Structure	44
2.2. Propriétés physico-chimiques	45
2.3. Pharmacocinétique	45
2.4. Pharmacodynamie	45



<b><u>Deuxième partie : Etude personnelle</u></b>	49
<b>CHAPITRE I : MATERIELS ET METHODES</b>	51
<b>A . Choix des animaux</b>	51
1 . Critères d'inclusion	51
2 . Critères d'exclusion	51
<b>B . Protocole expérimental</b>	52
1 . Constitution des lots	52
2 . Critères de suivi et de jugement des animaux	52
<b>C . Données recueillies</b>	53
1 . Mode de recueil des données	53
2 . Paramètres d'élevage	53
3 . Paramètres individuels	54
<b>D . Traitement des données</b>	54
1 . Outils utilisés	54
2 . Gestion des données	55
2.1. Variables d'élevage	55
2.2. Variables individuelles	55
2.3. Mise en classes des variables	56
<b>CHAPITRE II : RESULTATS</b>	59
<b>A . Description de l'échantillon</b>	59
1 . Variables d'élevage	59
2 . Variables individuelles	60
2.1. Variables qualitatives	60
2.2. Variables quantitatives	60
<b>B . Présentation des résultats</b>	61
1 . Comparaison des lots	61
2 . Résultats globaux	62
3 . Analyse univariée	62
3.1. Guérison clinique	62
3.2. Taux de gestation	63
3.3. Intervalle vêlage-insémination fécondante	63
3.4. Intervalle vêlage-première insémination	63
3.5. Nombre d'inséminations	64
3.6. Taux de réforme	64
4 . Analyse multivariée	65
<b>CHAPITRE III : DISCUSSION</b>	69
<b>A . Méthodologie</b>	69
1 . Informations recueillies	69
2 . Attribution du traitement	70
3 . Critères d'inclusion et d'exclusion	70

4 . Protocole de suivi	71
5 . Jugement des résultats	71
6 . Diagnostic de gestation	71
<b>B . Efficacité du traitement</b>	<b>72</b>
1 . Guérison clinique	72
2 . Taux de gestation	73
3 . Intervalle vêlage-insémination fécondante	73
4 . Nombre d'inséminations	74
5 . Taux de réforme	74
<b>C . Résultat de l'analyse multivariée</b>	<b>75</b>
<b>D . Coût du traitement</b>	<b>75</b>
<b>Conclusion</b>	<b>77</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>79</b>

# INTRODUCTION

Le poids économique des métrites post-puerpérales de la vache est considérable. En effet, selon une enquête réalisée en 1985 auprès de vétérinaires, 85,7 % d'entre eux sont confrontés à cette forme de métrite contre 59,2 % seulement pour les métrites aiguës puerpérales (Badinand et Duverger, 1987). Cette importance économique est non seulement due aux frais vétérinaires occasionnés par cette affection mais elle est également due au fait que les métrites sont un facteur majeur d'infertilité donc de période improductive pour la vache. La contamination a lieu essentiellement dans la période du vêlage, période à laquelle on trouve les facteurs de risque les plus importants pour cette affection et donc qu'il faudra gérer au mieux pour diminuer l'importance des métrites au sein de l'élevage.

Dans un tel contexte, un examen clinique des vaches laitières dans le cadre d'un suivi de reproduction entre 3 semaines et deux mois après le vêlage doit permettre une détection et surtout un traitement précoce de cette pathologie. A cette période, la majorité des cas peuvent être guéris dans un délai compatible avec l'économie du troupeau (Chaffaux et al., 1991).

Malgré la grande fréquence de cette pathologie, aucun traitement ne fait l'unanimité parmi les nombreux auteurs qui ont étudié cette affection. En effet, la grande variabilité des protocoles utilisés et l'absence fréquente de lot témoin dans les différentes expérimentations rendent souvent discutable la comparaison des traitements proposés. Néanmoins, un grand nombre d'auteurs accordent un grand intérêt à l'utilisation des prostaglandines. Ainsi, Colson conclut l'un de ses articles en 1978 en disant que les prostaglandines sont un traitement de premier choix des métrites. Néanmoins, lors de métrites graves, ce traitement est discuté.

L'utilisation d'antibiotiques semble être logique puisqu'il s'agit de lutter contre une infection, néanmoins, la voie locale semble moins recommandée selon certains auteurs en raison de son effet potentiellement néfaste sur l'activité phagocytaire. Thibier et Steffan (1985) recommandent de les utiliser uniquement en phase oestrale pour ne pas léser le col. L'utilisation d'antibiotiques par voie générale n'est pas non plus sans inconvénient puisqu'un temps d'attente pour le lait devra être respecté et que sa concentration locale au niveau utérin devra être suffisante pour lutter contre les germes en présence.

C'est pourquoi nous nous sommes proposés, dans cette étude réalisée dans le cadre d'une clientèle vétérinaire, d'utiliser les antiseptiques par voie locale du fait de l'absence de temps d'attente et également du faible coût de ces produits, nous comparerons donc l'efficacité d'un antiseptique et d'une association d'antibiotiques par voie locale associés aux prostaglandines. La comparaison va se limiter essentiellement à la guérison clinique et à l'impact sur la fertilité ultérieure : intervalle vêlage – insémination fécondante et taux de gestation.

Après avoir rappelé les grandes lignes du post-partum normal, nous étudierons les métrites sous leur aspect clinique et épidémiologique puis nous détaillerons les principaux traitements des métrites et les principales caractéristiques des molécules utilisées dans l'essai. Enfin, nous présenterons et commenterons l'essai, ainsi que les résultats obtenus.



**PREMIERE PARTIE : ETUDE  
BIBLIOGRAPHIQUE**



# CHAPITRE I : INVOLUTION UTERINE ET REPRISE DE LA CYCLICITE OVARIENNE POST-PARTUM

## A . L'INVOLUTION UTERINE NORMALE

L'involution utérine s'étend de la mise bas à 25 à 40 jours en moyenne chez la vache, cette période définissant le post-partum. L'involution utérine correspond au retour de l'utérus à un état prégravidique autorisant l'implantation d'un nouveau conceptus (Badinand et al., 1981). Elle correspond anatomiquement à une réduction de la taille du tractus génital, à une dégénérescence suivie d'une régénération endométriale d'un point de vue histologique, se traduisant au niveau biochimique par une libération de prostaglandines. Sur le plan bactériologique et immunologique, l'involution utérine est systématiquement associée à une infection du contenu utérin, normalement éliminée par les défenses immunitaires (Figure 1).

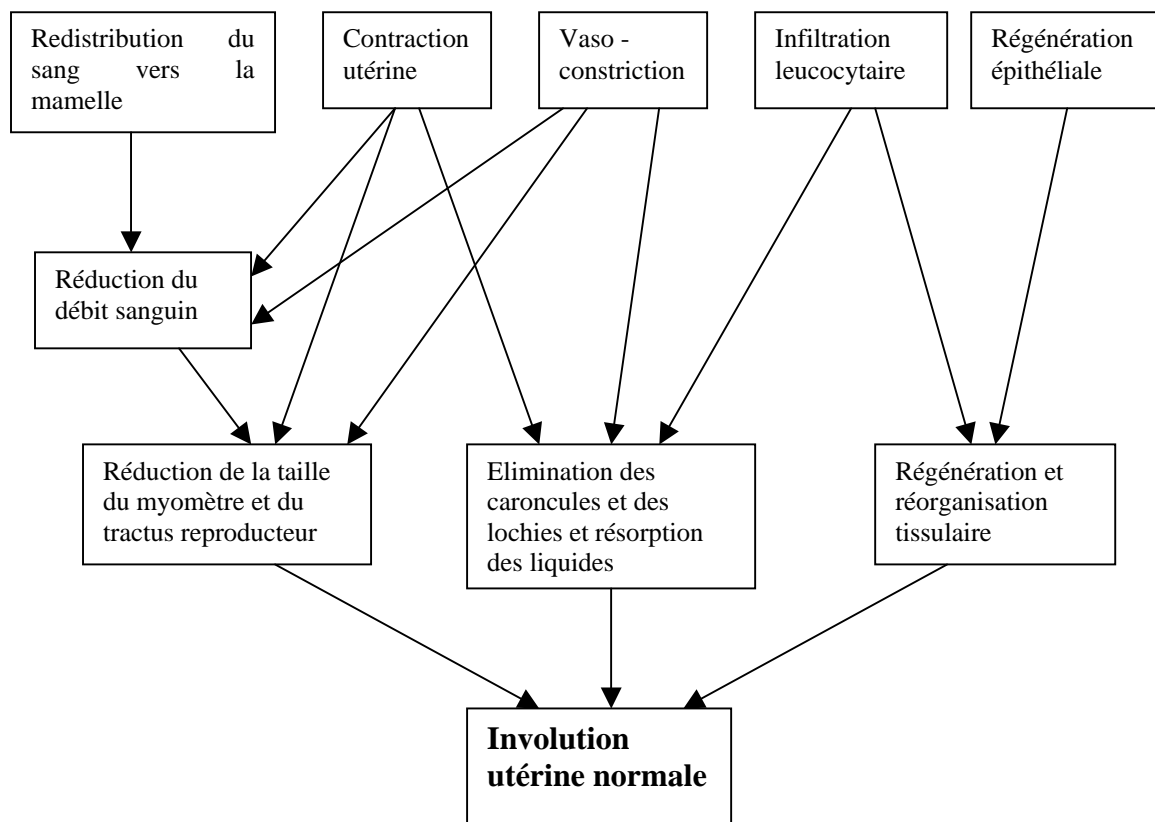


Figure 1 : Phénomènes impliqués dans l'involution utérine normale (Slama, 1996)

## 1 . Définition de l'utérus involué

L'utérus involué est défini par Badinand et Barlet (1977) comme un utérus revenu à sa position anatomique normale, c'est à dire en position intrapelvienne. Néanmoins, cette évolution crânio-caudale de l'utérus est incomplète et plus tardive chez les multipares. A la palpation, des cornes quasiment identiques peuvent être reconnues, leur diamètre avoisinant alors les quatre centimètres. Leur paroi est ferme, sans adhérence, à la lumière imperceptible, sans flot liquidien ni caroncules palpables. Le col est devenu mobile et préhensible.

La figure 2 reprend schématiquement ces différentes caractéristiques.

Diamètre : 4 cm environ

Paroi ferme

Lumière imperceptible

Absence de flot liquidien

Pas de caroncule

Figure 2 : Section schématique d'une corne involuée (Coche et al., 1987)

## 2 . Evolution de l'utérus au cours du post-partum

### 2.1. Aspects macroscopiques

Anatomiquement, l'utérus suit une régression de diamètre, longueur et poids selon une courbe logarithmique. Ce processus se traduit par une diminution de volume de l'utérus. Sa longueur varie de un mètre à 40 centimètres et son poids passe de 10 kg à 3 kg sur les dix



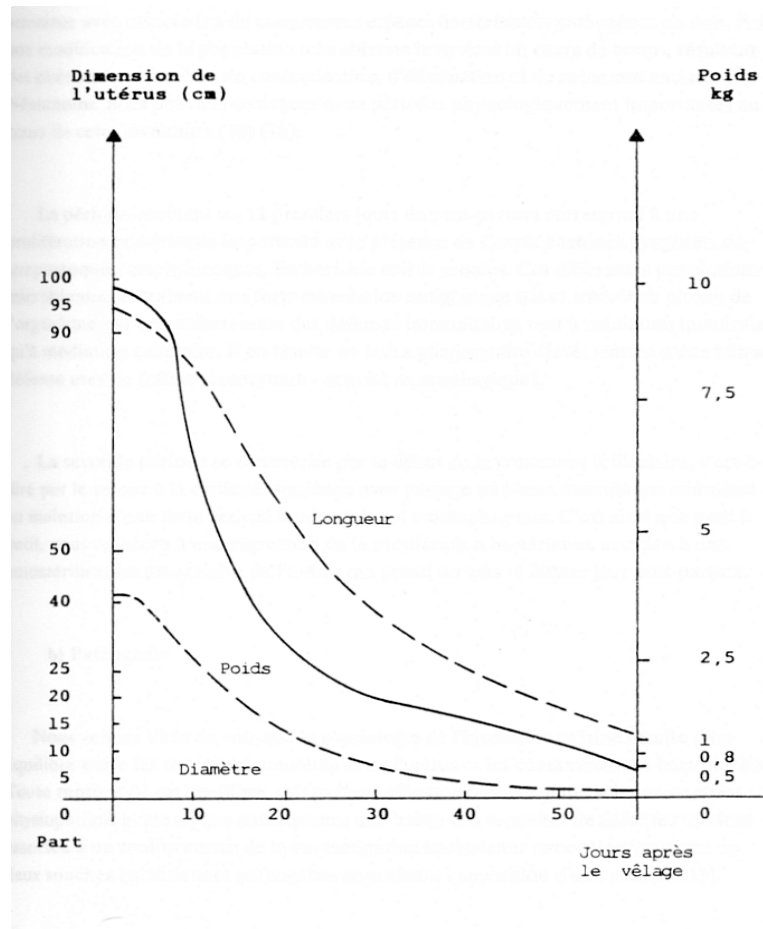


Figure 3 : Modifications du poids et des dimensions de l'utérus après le part (Gier et Marion, 1968)

Si les ovaires sont palpables dès le quatrième jour, par voie transrectale, il est possible, d'une main, d'entourer l'utérus vers le 15-17<sup>ème</sup> jour. La réduction de taille de l'utérus est rapide entre le 10<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour, simultanément à une augmentation de la tonicité des parois de l'organe.

Un mois après vêlage, l'utérus pèse environ un kilogramme, il pèsera autour de 900 grammes une vingtaine de jours plus tard. La corne précédemment gravide restera distendue. Sa longueur avoisinera les trente centimètres et présentera un diamètre de 4 centimètres (deux travers de doigts) 40 à 50 jours après vêlage (Badinand et Barlet, 1977).

L'involution du col est l'étape la plus tardive dans ce processus, il est impossible de le palper avant le 20-25<sup>ème</sup> jour, à ce moment le diamètre du col est plus important que celui de la corne précédemment gravide (Arthur et al., 1983). Sa préhension est normale à partir du 30<sup>ème</sup> jour, et il doit être à ce moment mobile et souple. Son involution ne sera complète que vers le 50<sup>ème</sup> jour, le retour à une structure histologique normale demande une vingtaine de jours supplémentaires (Marion et al., 1968).

## 2.2. Aspects microscopiques (Chastant et Aguer, 1998)

### - Destruction endométriale : nécrose et phagocytose

Dès le premier jour après la parturition, les artères cotylédonnaires dégèrent et se nécrosent : ceci provoque la nécrose de toute la partie superficielle du cotylédon, qui se desquame vers le 10<sup>ème</sup> jour et est éliminée avec les lochies. L'épithélium intercotylédonnaire desquame lui aussi. L'utérus est alors le siège d'une intense activité phagocytaire, assurée par les cellules de l'endomètre elles-mêmes, mais aussi par les nombreux leucocytes qui envahissent la lumière des cryptes maternelles, sans doute attirés par des substances leucotactiques synthétisées par le tissu caronculaire, telles que le leucotriène B4 (Slama, 1996).

Il est donc intéressant de constater qu'un flux très important de cellules leucocytaires, neutrophiles, plasmocytes, lymphocytes envahissent les caroncules même au cours du déroulement normal de l'involution utérine, laquelle est assimilée à une réaction inflammatoire subaiguë (Slama, 1996). Chez les vaches cliniquement normales, le nombre de neutrophiles périphériques augmente au cours des 10 à 15 derniers jours de la gestation et diminue ensuite durant les 7 premiers jours post-partum. L'activité phagocytaire de ces neutrophiles augmente avant la parturition, diminue brusquement lors du vêlage puis augmente pendant les 14 premiers jours post-partum (Cai et al, 1994). Elle est capitale pour la destruction des tissus endométriaux, mais aussi pour l'élimination de l'infection bactérienne du contenu utérin, systématique en post-partum.

### - Régénération de l'épithélium endométrial

L'endomètre subit un double phénomène de dégénérescence puis de régénération : parallèlement à la disparition de l'épithélium « gestatif », apparaît un nouvel épithélium, dès les premiers jours après la parturition, qui finit par recouvrir tout l'endomètre y compris les caroncules. Cette épithélialisation est complète en 25 à 30 jours, mais d'un point de vue histologique, il faudra attendre la 8<sup>ème</sup> semaine post-partum pour obtenir une involution histologique complète (Gier et al, 1968).

## 2.3. Evolution de l'infection au cours du post-partum

Les bactéries, absentes au moment du vêlage spontané, trouvent dans le contenu utérin un milieu favorable à leur multiplication. De la deuxième à la cinquième semaine, Luginbühl et Küpfer (1980) mettent en évidence une infection dans 31% des utérus lorsque l'involution est normale, dans 51% des cas lorsqu'elle est retardée. La différence entre involution normale et retardée est la même pour tous les autres auteurs, mais avec une fréquence de l'infection plus élevée. Par exemple, pour Buchholtz et al. (1979), lorsque l'involution est retardée, 80% des utérus sont infectés de la deuxième à la quatrième semaine. Même lorsque l'involution est normale, l'infection touche 93% des utérus durant les quinze premiers jours et encore 9% à la fin du deuxième mois pour Elliott et al. (1968). La concentration bactérienne passe par un maximum vers le 9<sup>ème</sup> jour et s'annule à partir de trois semaines dans la plupart des cas (Figure 4). La population bactérienne varie d'un moment à l'autre, par élimination et réinfection successives.

Les bactéries mises en évidence sont variées, les plus fréquentes étant des Streptocoques, des Staphylocoques, des *Proteus*, *Escherichia coli* (Buchholtz et al., 1979) ou,

lors de retard de l'involution, *A. pyogenes* et des anaérobies Gram- (Tableau 1). Seuls les deux derniers sont en rapport avec une pathologie, les autres étant mis en évidence quelle que soit la rapidité de l'involution. Il existerait même une relation inverse entre l'infection par *E.coli* et par *A.pyogenes* (Holt et al., 1989), la présence du premier pouvant être considérée comme favorable et celle du second défavorable à l'involution utérine.

La stérilisation du contenu utérin se fait grâce aux cellules phagocytaires (Vandeplassche, 1976) et au retour du cycle sexuel ; elle est atteinte dans la plupart des cas en trois semaines (Kudlac et al., 1970).

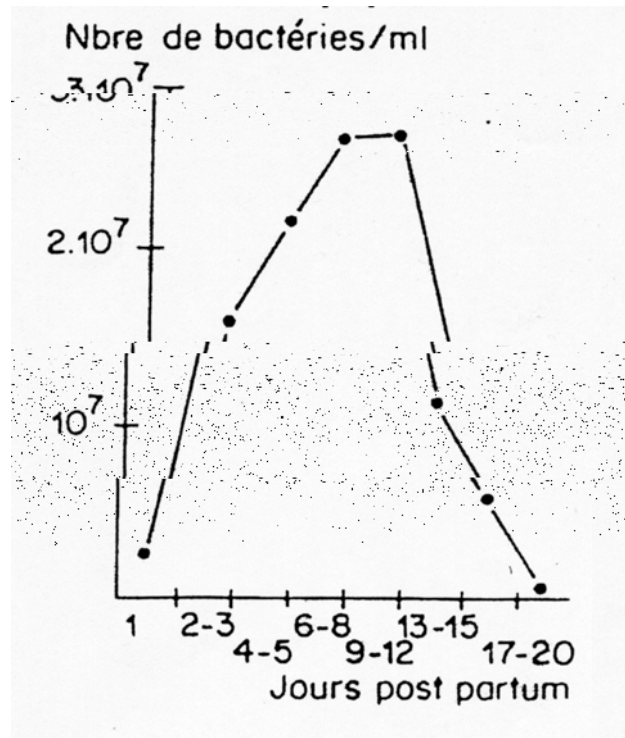


Figure 4 : Contenu bactérien de l'utérus au cours de l'involution utérine chez la vache (Kudlac et al., 1970).

Tableau 1 : Influence de l'involution utérine sur l'infection utérine post-partum chez la vache (Buchholtz et al., 1979)

Bactériologie positive à	Involution normale	Involution retardée
<b>2 semaines</b>	2/8	18/20
<b>3 semaines</b>	11/51	39/51
<b>4 semaines</b>	7/34	8/10
<b>TOTAL</b>	20/84=24%	65/88=74%
dont <i>A.pyogenes</i>	2=10%	33=51%
anaérobies	6	30
streptocoques	6	12
autres	11	22

### 3 . Imprégnation hormonale de l'utérus et son involution

#### ➤ Rôle des hormones stéroïdiennes

Une relation existe certainement entre les taux plasmatiques d'oestradiol et de progestérone durant le postpartum, en particulier par la survenue plus ou moins précoce de l'oestrus, mais cette relation n'est pas claire. L'involution semble plus rapide chez les allaitantes que chez les laitières (Badinand et al., 1981), alors que le premier oestrus est beaucoup plus tardif : la reprise d'une activité cyclique ovarienne normale ne semble pas indispensable à l'involution utérine (Wagner et Hansel, 1969). Pour certains, la tétée accélérerait l'involution (Lynn et al., 1966), pour d'autres, au contraire, elle la ralentit (Wiltbank et Cook, 1958). L'ovariectomie pratiquée deux jours après le part ne retarde pas l'involution (Oxenreider, 1968). Chez la vache laitière, l'involution utérine n'est pas influencée par l'administration de stéroïdes exogènes sauf si le traitement débute dès le jour du vêlage et se poursuit plus de trois semaines. Dans ce cas, la progestérone allonge la durée de l'involution (Marion et al., 1968). Dans les races à viande, les injections d'oestradiol, de progestérone ou des deux accélèrent l'involution utérine lorsqu'elles sont pratiquées quotidiennement pendant au moins dix jours ; l'association oestro-progestatif serait plus efficace que la progestérone seule (Foote, 1960). Les résultats obtenus apparaissent ainsi contradictoires et il est impossible d'en tirer une conclusion générale.

#### ➤ Rôle des prostaglandines endogènes

Deux familles de prostaglandines agissent sur l'utérus après le vêlage : les prostaglandines E2 et les prostaglandines F2 $\alpha$ . Ainsi, en post-partum, l'endomètre est le siège d'une sécrétion importante de prostaglandines des séries E2 et F2 $\alpha$  (Guilbault et al., 1984). Les concentrations de PGF2 $\alpha$  augmentent dans les quelques jours précédant la mise-bas, présentent un pic 2 à 3 jours après le vêlage puis diminuent progressivement, tout en restant à un niveau élevé pendant 10 à 20 jours pour un post-partum normal (Guilbault et al., 1984 et Lindell et al., 1982).

La synthèse de diverses prostaglandines est perturbée par l'infection, qui est très généralement associée avec une période de libération massive et prolongée de PGF2 $\alpha$  et de PGE2 (Risco et al., 1994 et DelVecchio et al., 1994), malgré quelques résultats inverses (Archbald et al., 1998 et Vighio et al., 1991). Cette libération prolongée de prostaglandines pourrait être une réponse de l'endomètre à sa lyse sous l'action des bactéries et/ou à une absorption de toxines bactériennes (Slama, 1996).

Les vaches atteintes d'infection utérine présentent un rapport PGF2 $\alpha$ /PGE2 20 fois plus faible que des animaux normaux (Slama et al., 1991). Or la PGE2 présente une activité anti-inflammatoire, immunosuppressive (diminution de l'immunité systémique, réduction de la transformation lymphoblastique locale, diminution de la concentration en immunoglobulines dans les sécrétions utérines, Slama et al., 1991) et souvent inhibitrice des contractions utérines, alors que la PGF2 $\alpha$  stimule la motricité utérine et est plutôt pro-inflammatoire. Cette diminution du rapport PGF2 $\alpha$ /PGE2 est donc plutôt favorable au développement d'une infection et au retard d'involution utérine. D'où l'intérêt thérapeutique potentiel d'une administration de prostaglandines F2 $\alpha$  lors de métrite.

#### 4 . Moyens de défense de l'utérus (Barrière et Lopes, 1987)

Ils sont de plusieurs ordres :

-La phagocytose, moyen le plus actif, se traduit par une infiltration tissulaire d'histiocytes et de monocytes, ainsi que par le passage de polynucléaires dans la lumière utérine. Ces cellules sont capables par elles-mêmes d'absorber et de digérer les bactéries et en même temps, sans doute, d'augmenter le pouvoir phagocytaire des cellules présentes normalement dans le stroma.

-Une immunité humorale se crée par la synthèse utérine d'immunoglobulines spécifiques IgG et IgA. La production locale d'immunoglobulines en réponse à une stimulation antigénique vaginale ou utérine a été prouvée, confirmant la production locale d'IgG et d'IgA spécifiques de l'agent agresseur. Les IgG n'empêchent pas la pénétration des bactéries dans l'endomètre, mais leur multiplication. Les IgA agiraient par inhibition ou neutralisation de l'adhésion bactérienne aux épithéliums de surface, sans que des phénomènes inflammatoires n'interviennent. Une activité opsonisante faisant intervenir l'activation de la voie alterne du complément avec augmentation de l'activité antibactérienne des monocytes dépendants des anticorps permettrait une bactériolyse. Les cellules précurseurs des plasmocytes élaborant les IgA et les IgG sont plus abondantes sous influence oestrogénique au niveau du vagin et du col.

-Environnement microbien de l'utérus : l'utérus est stérile à l'état normal ; ce n'est pas le cas de la cavité vaginale qui renferme une flore microbienne saprophyte. Entre la cavité vaginale septique et l'utérus aseptique, se trouve le col utérin dont le produit de sécrétion est la glaire cervicale. Celle-ci joue un rôle dans l'aseptisation du canal cervical et de la cavité utérine. En dehors de la période ovulatoire, la glaire constitue un système occlusif qui protège l'utérus de l'intrusion d'agents hostiles. Ceci est réalisé par l'accumulation dans le canal cervical d'une glaire aux filaments glycoprotéiques courts formant un réseau aux mailles suffisamment serrées pour permettre le blocage des éléments nocifs. En période ovulatoire, les mailles de ce réseau s'élargissent pour permettre le passage des gamètes mâles. La glaire présente donc une activité antibactérienne efficace. Cette activité est due : au lysozyme (favorisant la phagocytose par l'hydrolyse de la paroi bactérienne), à la lactoferrine (inhibant la croissance bactérienne en piégeant le fer nécessaire) et à la peroxydase. Les concentrations en immunoglobulines maximales en période ovulatoire montrent que le système immunitaire local est particulièrement actif à cette période où les mailles de la glaire sont larges et donc plus perméables aux micro-organismes.

-Des moyens essentiellement mécaniques peuvent aider à éliminer les agents pathogènes utérins présents au cours du cycle et du post-partum (sécrétions épithéliales et glandulaires, contractions utérines de l'œstrus, involution utérine).

-Le pH utérin joue également un rôle : l'augmentation de pH dans les 5 premiers jours post-partum de 7,2 à 7,8 diminue la virulence des bactéries, qui se multiplient de façon optimale à un pH de 6,4 (El-Azab et al, 1988).

Ainsi, l'involution utérine est un phénomène essentiel pour la reproduction des vaches laitières le plus précocément possible après le vêlage. Il s'agit d'un phénomène inflammatoire qui s'achève spontanément, dans des conditions normales, avant que l'insémination artificielle soit conseillée. L'utérus subit, au cours de cette période, des modifications macroscopiques mais également microscopiques. De plus, alors que le contenu utérin est en général stérile au moment du vêlage, la colonisation bactérienne de l'utérus au cours du post-partum est quasiment systématique. Près de 90% des vaches développent au cours des premières semaines qui suivent la mise-bas une infection utérine de faible importance, non pathologique. Cette contamination bactérienne provient essentiellement de la région périnéale. Normalement, les défenses de l'utérus lui permettent de contrôler et d'éliminer cette flore bactérienne, ceci fait intervenir les défenses propres de l'utérus mais également les prostaglandines. L'infection utérine est donc physiologiquement éliminée dès la fin de la troisième semaine à la sixième semaine après le vêlage. Néanmoins, de physiologique, cette infection utérine post-partum peut devenir pathologique et il s'agit alors d'une préoccupation tant médicale qu'économique, à l'origine de pertes à court terme mais également à long terme.

## **B . LA REPRISE DE LA CYCLICITE SUITE AU VELAGE**

La durée de l'anoestrus post-partum est affectée par de nombreux facteurs environnementaux, génétiques, physiologiques et métaboliques mais également par l'involution utérine, le développement de follicules ovariens, les concentrations en hormones...(Hafez, 1993). Dans le troupeau, la balance énergétique pendant les 20 premiers jours de lactation est importante pour la survenue de l'activité ovarienne post-partum (Butler et al., 1981).

### **1 . Mécanismes**

Chez la vache laitière, la reprise de la cyclicité est rapide, la première ovulation peut apparaître dès 15 jours après vêlage et à 41 et à 60 jours post-partum, 72,6 et 86% respectivement des femelles sont cyclées (Mialot J.-P. et Chastant S., 2001).

Lors d'un cycle sexuel, on peut observer 2 à 3 vagues de croissance folliculaire terminale. Chaque vague est la résultante de 3 phases successives :

- le recrutement : cela concerne les follicules qui ont atteint une taille suffisante de l'ordre de 2 mm ;
- la sélection : 1 à 3 follicules continuent la croissance (2 à 10 mm), et les autres subissent l'atréisie ;
- la dominance : c'est le plus gros follicule (8,5 à 10 mm) qui sera le seul capable de continuer sa croissance et d'inhiber les autres follicules qui subissent l'atréisie.

Le déterminisme complexe de cette croissance semble s'effectuer en deux phases. La première, débutant lors de l'entrée en croissance à partir de la sortie du stock des follicules primordiaux jusqu'à la taille de 5-6 mm, correspond à un développement continu ; elle est dite « gonado-indépendante ». Ce sont essentiellement des facteurs intra-ovariens dont l'activine qui la contrôlent ; l'influence de l'alimentation et de l'état corporel avec leurs médiateurs semble essentielle sur cette période. La seconde, « gonado-dépendante », correspond au développement cyclique des follicules de 5-6 mm jusqu'à l'atréisie ou l'ovulation. Les hormones hypophysaires gonadotropes sont indispensables ainsi que des facteurs produits localement dans les ovaires. La phase de sélection est concomitante d'une baisse de la FSH et d'une élévation locale des oestrogènes. La variation des concentrations intra-folliculaires de certains stéroïdes et de facteurs de croissance conditionne l'évolution du follicule vers l'atréisie ou vers l'ovulation.

L'ovulation constitue donc l'aboutissement exceptionnel pour un follicule qui, après avoir été dominant, n'a pas subi l'atréisie.

Lors du post-partum, comme pour les génisses, la première ovulation est rarement accompagnée de manifestations oestrales, les pourcentages d'œstrus visibles augmentent lors des cycles ultérieurs et les premières phases lutéales sont plus courtes que lors de l'activité cyclique normale. Les mécanismes qui conduisent au rétablissement de l'activité sexuelle après le vêlage peuvent se résumer de la façon suivante :

- modulation de la sécrétion de FSH ;
- augmentation de la fréquence et de l'amplitude des pics de LH ;
- reprise de la croissance des gros follicules ;
- rétablissement du rétrocontrôle positif des oestrogènes.

Chez la vache laitière, le premier FD apparaît entre 5 et 39 jours après le vêlage ; dans 75% des cas, il ovulera, 20% devenant kystiques et 5% subissant l'atrésie. En moyenne, la première ovulation apparaît vers 25 jours post-partum. A l'automne, l'intervalle entre le vêlage et l'apparition du premier FD est court (7 jours en moyenne) et il est suivi d'un cycle de longueur normale ; en revanche, cet intervalle est plus long au printemps (20 jours) et il est suivi d'un cycle court.

Chez la vache allaitante, le premier FD apparaît également précocement mais seuls 10 à 20% ovuleront, il faut alors plusieurs vagues de croissance folliculaires pour aboutir à l'ovulation. L'intervalle vêlage-premier FD est plus long chez les primipares (43 jours) que chez les multipares (14 jours). Ainsi, l'anoestrus vrai que l'on rencontre fréquemment chez la vache allaitante à la suite d'un vêlage d'hiver est davantage lié à une absence d'ovulation du FD plutôt qu'à une absence de croissance folliculaire.

Au cours de la gestation, les vagues de croissance folliculaires peuvent se poursuivre en particulier au début de la gestation, pendant les deux premiers mois, malgré l'inhibition de la sécrétion des hormones hypophysaires (Mialot et al., 2001).

## **2 . Facteurs influençant la durée de l'anoestrus post-partum**

- La tétée

De nombreuses études ont montré que la survenue de l'ovulation est retardée chez les vaches qui allaitent leur veau par rapport aux vaches qui sont traitées. Dans une étude sur 2364 vaches, Peters et Riley (1982), montrent que 80% des vaches laitières sont cyclées 30 jours post-partum et 95% sont cyclées 60 jours post-partum. Par contre, les vaches allaitantes ne sont cyclées en moyenne que 60 jours après vêlage. Le fait de retirer le veau ou de l'empêcher de téter raccourcit la période d'anoestrus. La mastectomie raccourcit également la durée de l'anoestrus post-partum (Short et al., 1972). La tétée joue un rôle essentiel pour retarder l'ovulation du FD, suite à une inhibition de la sécrétion de LH en relation avec les peptides opioïdes endogènes (Mialot et al., 2001).

- Le niveau de production laitière

Une relation entre haut niveau de production laitière et fertilité dégradée a été rapportée (Carman, 1955). Cependant, là où certains auteurs ont noté une relation entre le niveau de production et la date de survenue de la première ovulation, d'autres n'ont pas trouvé de relation entre ces deux paramètres. Des périodes d'anoestrus plus longues ont été observées chez des vaches sélectionnées pour leur haut niveau de production laitière par rapport à des témoins (Eley et al., 1981). Les kystes ovariens ont également été rencontrés plus fréquemment chez les hautes productrices (Peters et Ball, 1995).

Cependant, il est difficile de séparer les effets du niveau de production laitière et d'autres paramètres tels que le statut nutritionnel. Ainsi, une vache haute productrice en début de lactation ne peut avoir une balance énergétique positive.

- La nutrition et l'état d'engraissement

L'impact de la nutrition a souvent perturbé les études sur l'influence de la tétée puisqu'il est difficile de déterminer précisément les besoins nutritionnels liés à l'allaitement. Mais un anoestrus post-partum long chez des vaches allaitantes peut être raccourci par un apport énergétique augmenté (Dunn et al., 1969). Une alimentation carencée est une cause majeure



d'anoestrus. L'apport énergétique semble plus important que l'apport protéique pour le maintien de la fonction de reproduction. Des apports énergétiques faibles en pré et post-partum augmentent la durée de l'anoestrus post-partum ; il en résulterait un retard de la première vague de croissance folliculaire ainsi que plusieurs vagues non ovulatoires. Le statut nutritionnel avant et au vêlage semble plus important qu'en post-partum puisque Peters et Riley (1982), en se servant du poids corporel en tant que paramètre pour suivre le statut nutritionnel, ont trouvé une corrélation négative significative entre le poids au vêlage et la longueur de l'anoestrus alors que le poids en post-partum n'a pas d'influence.

Bien que l'apport énergétique soit la cause la plus fréquente d'effets délétères sur la reproduction, la carence en d'autres nutriments tels que vitamines et minéraux semble affecter la fertilité (Roberts, 1971).

Un certain nombre d'études ont montré que des modifications nutritionnelles peuvent entraîner des modifications dans la sécrétion des gonadotropines. Par exemple, les pics de LH sont d'amplitude plus réduite chez des vaches hypoglycémiques (Rutter et Manns, 1987).

Des études ont montré l'implication de l'IGF1 dans l'interaction entre nutrition et reproduction. Rutter et Manns (1988) ont montré que la concentration plasmatique en IGF1 est augmentée chez des vaches allaitantes après administration de glucose et après le sevrage et également qu'une restriction alimentaire entraîne un abaissement de la concentration en IGF1. L'IGF1 a des effets directs sur les cellules de la granulosa (Adashi et al., 1985). L'insuline pourrait avoir des effets au niveau de l'axe hypothalamo-pituitaire-ovarien. L'hormone de croissance pourrait également être impliquée dans la médiation des effets de l'alimentation sur la reproduction puisqu'il a été montré qu'elle augmente l'activité de la LH et l'induction de récepteurs à la LH et par conséquent la synthèse de progestérone.

- La saison

Dans les latitudes tempérées, il a été rapporté que l'anoestrus post-partum est plus long en hiver et au début du printemps (Thibault et al., 1966). De plus, les vaches qui mettent bas au printemps semblent présenter un anoestrus post-partum plus long que celles qui vêlent en automne (Peters et Riley, 1982). La plupart des auteurs ont rattaché ce phénomène saisonnier à un impact de la nutrition, cependant, Peters et Riley (1982) ont montré un fort impact de la saison après avoir ajusté les effets de l'alimentation. De nombreuses espèces sauvages de bovidés sont saisonnées (Asdell, 1964), les changements dans la photopériode sont alors les signaux pour le début ou la fin de l'activité ovarienne. Peters et Riley (1982) ont montré une corrélation négative entre la photopériode en fin de gestation et la reprise de l'activité ovarienne en post-partum.

On pense donc qu'il reste un vestige de sensibilité à la photopériode chez les ruminants domestiques.

- L'involution utérine

L'infection utérine retarde la mise en place d'une cyclicité normale : tout d'abord, en retardant le début de la folliculogénèse (Peter et Bosu, 1988). Les endotoxines peuvent également perturber le déroulement normal de la croissance folliculaire, en bloquant la synthèse d'œstradiol, inhibant la décharge de LH et augmentant ainsi l'incidence des ovaies

polykystiques (Gröhn et al, 1990). Une endométrite chronique peut donc retarder l'apparition du premier oestrus et on constate que les phases lutéales ne commencent que lorsque le taux de prostaglandines a atteint son niveau basal (Lewis et al, 1984 ; Lohuis et al, 1992). La détérioration des conditions de vêlage, connue pour augmenter l'incidence des endométrites, entraîne également un retard à la reprise de la cyclicité post-partum (Humblot et Grimard, 1993). Enfin, les endotoxines des bactéries Gram – étant de puissants inducteurs de la libération de prostaglandines, un *E. coli* pathogène peut entraîner un raccourcissement du cycle par induction d'une lutéolyse prématurée (Gilbert et al, 1990 ; Peter et al, 1990). Il existe une relation entre la sécrétion de prostaglandines au cours du post-partum et la reprise d'une cyclicité ovarienne normale : les niveaux de progestérone restent faibles au cours du post-partum immédiat et n'augmentent pas avant que la synthèse de prostaglandines ne cesse (Lindell et al, 1982).

A l'inverse, l'accumulation de pus dans la cavité utérine, caractérisant un pyomètre, peut provoquer une telle dégradation de l'endomètre que celui-ci n'est plus en mesure de synthétiser des doses lutéolytiques de prostaglandines : le pyomètre est alors associé à un corps jaune persistant, favorisant lui-même le développement de l'infection utérine (Lewis, 1997).

Ainsi, nous avons vu que de nombreux facteurs ont une influence sur la reprise de la cyclicité en post-partum. Les plus importants sont la tétée et l'alimentation, ensuite, il est difficile de définir l'importance respective des autres facteurs dans la durée de l'anoestrus post-partum.

# CHAPITRE II : ETUDE CLINIQUE ET EPIDEMIOLOGIQUE DES METRITES

## A . ETUDE CLINIQUE DES METRITES

### 1. Différentes formes de métrites (Mialot J.-P. et Chastant S., 2001)

Il est habituel de distinguer les métrites puerpérales des métrites post-puerpérales et des métrites chroniques. Les premières sont généralement aiguës ou subaiguës et surviennent dans les jours qui suivent le part jusqu'au 15<sup>ème</sup> jour après celui-ci. La contamination par des agents infectieux se produit au cours du vêlage, ils produisent toujours des symptômes généraux très graves associés à un risque de septicémie. Le contenu utérin est souvent sanieux et d'odeur désagréable.

Les métrites post-puerpérales sont d'apparition plus tardives et surviennent à partir de la troisième semaine après vêlage. Selon une enquête réalisée en 1985 auprès de 96 vétérinaires, 85,7% d'entre eux sont confrontés à cette forme de métrite, souvent découvertes lors des contrôles d'involution utérine, alors qu'ils ne sont que 59,2% à rencontrer les métrites aiguës puerpérales (Badinand et Duverger, 1987). La symptomatologie de ces métrites est généralement moindre. Il existe néanmoins une forme aiguë pour laquelle les symptômes généraux sont assez frustrés (faible montée en lait, appétit capricieux, amaigrissement...). Au niveau vulvaire, apparaît un écoulement purulent qui souille les membres postérieurs et la queue. Un examen de l'appareil génital par voie transrectale révèle un utérus distendu par du pus.

Les formes chroniques interviennent en général plus tard et peuvent faire suite à la métrite aiguë post-puerpérale ou évoluer sous cette forme d'emblée. Dans cette forme, les signes généraux sont toujours absents. Quatre degrés de gravité peuvent être distingués (Lohuis, 1994).

- Pour le premier degré, un écoulement contenant des flocons de pus ne peut être observé qu'au moment des chaleurs, macroscopiquement, l'utérus est normal.

- Le second se caractérise par la présence d'un écoulement mucopurulent faible, mais quasiment permanent, l'utérus est également pratiquement normal ou peu modifié.

En ce qui concerne le premier et le deuxième degré, il n'y a généralement pas de modification de la durée du cycle.

- Un écoulement purulent caractérise le troisième degré. Le pus est abondant et quasiment permanent, il stagne dans le vagin et est éliminé à la faveur d'une miction ou du décubitus, l'utérus est alors augmenté de volume. A ce stade, le cycle œstral est souvent irrégulier, avec allongement de l'interœstrus.

- Le dernier n'est en fait qu'une forme particulière du troisième degré, il est aussi appelé pyomètre, une accumulation de pus se produit dans la cavité utérine et les écoulements ne se font que par intermittence. La vache ne présente alors plus de chaleur et un corps jaune persiste sur l'un des ovaires (Arthur, 1975).

## 2 . Diagnostic des infections utérines

Il n'existe pas de méthode de référence pour le diagnostic des métrites. Plusieurs techniques sont utilisées seules ou en association.

### 2.1 . La palpation transrectale

Le diagnostic d'infection utérine repose alors sur la taille et la consistance des cornes utérines et ne permet donc pas la détection des métrites de premier et deuxième degré. L'identification d'une métrite ne se fait alors que dans 22% des cas (Hanzen et al., 1996).

### 2.2 . L'examen vaginal

Cet examen se fait au moyen d'un vaginoscope ce qui permet d'observer la glaire cervicale et vaginale in situ. L'efficacité est bien supérieure à celle de la palpation transrectale puisque l'identification de germes est positive dans 64% des cas d'écoulements mucopurulents et dans 74% des cas d'écoulements purulents selon une étude (Hanzen et al., 1996). Steffan et al. (1984) estiment que deux examens négatifs successifs par vaginoscopie associés à une taille normale de l'utérus sont suffisants pour estimer que l'utérus est sain.

### 2.3 . Les prélèvements bactériologiques

Ils doivent être réservés aux cas de métrites enzootiques dans un élevage, c'est à dire lorsque plus de 25% des animaux sont atteints (Thibier et Steffan, 1985) ou lors de résistance aux traitements classiques. Dans ce cas, bien souvent un germe est retrouvé de façon prédominante dans le prélèvement, néanmoins plusieurs germes peuvent être trouvés au sein d'une même exploitation (David C. et Bonnier M., 1987). Cependant, il faut noter que la plupart des germes sont éliminés naturellement au cours des premières semaines qui suivent le part. Ainsi, la fréquence d'examens bactériologiques positifs passe de 100% au cours des quinze premiers jours à 30% lors de la cinquième semaine (Griffin et al., 1974).

### 2.4 . L'échographie

L'image échographique caractéristique d'un pyomètre montre une lumière utérine distendue, avec une image d'échogénicité mixte, contenant un matériel hypoéchogène mélangé à quelques signaux hyperéchogènes, produisant en général un effet de tournoiement en temps réel (Boyd, 1995).

Il existe également des images anormales lors de métrites du deuxième et du troisième degré ; on peut alors observer des zones anéchogènes soulignant les coupes de cornes (Mialot et al., 2002).

Cependant, cette méthode n'est la plupart du temps utilisée que lorsque l'on a déjà un doute sur la présence d'une métrite après un examen par palpation transrectale ou un examen vaginal.

## 2.5 . Le diagnostic histologique

Cette technique est largement utilisée chez la jument dans le dépistage et le traitement de l'infertilité chez la jument (Wyers M., Rey J.M., 1987), elle l'est beaucoup moins chez la vache, cependant, elle a déjà été décrite dans cette espèce (Chaffaux et al., 1987). Après avoir fixé et coloré le prélèvement, les lésions d'endométrite sont quantifiées à partir de différents critères :

- l'aspect de l'épithélium luminal,
- la morphologie glandulaire,
- la fibrose périglandulaire,
- l'infiltration cellulaire inflammatoire du stroma conjonctif.

Ensuite, il est possible de définir un niveau général de l'inflammation en définissant un paramètre représentant la somme des notes quantifiant les lésions de l'épithélium et l'infiltration mononucléée et polynucléée de la biopsie.

## **B . EPIDEMIOLOGIE DES METRITES POST-PUERPORALES DE LA VACHE LAITIERE**

### **1 . Agents responsables des métrites**

Les agents biologiques sont les facteurs déterminants responsables des infections utérines. Ils sont de nature extrêmement diverse. Certains sont plus spécifiques du tractus génital : BHV-4, *Leptospira sp.*, *Campylobacter fetus*, *Trichomonas fetus*, *Brucella abortus*, *Haemophilus somnus*, *Mycoplasma sp.*, *Ureaplasma sp.*. Par ailleurs, de multiples bactéries commensales ou non du tractus génital, Gram positifs et Gram négatifs, aérobies ou anaérobies peuvent être identifiées avec une fréquence variable selon les auteurs, dans des prélèvements utérins effectués au cours des premières semaines suivant le vêlage. Parmi les plus fréquentes, il convient de mentionner *Escherichia coli*, *Streptococcus sp.*, *Clostridium sp.*, *Pasteurella sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides sp.* et *Proteus sp.*, *Fusobacterium necrophorum* et *Arcanobacterium pyogenes* (Hanzen et al., 1996).

Buchholtz et al. (1979) ont montré que 74% des vaches à involution utérine retardée avaient une bactériologie positive et 51% d'entre elles étaient positives pour *A.pyogenes* suivi par les anaérobies. En effet, la majorité des bactéries n'entraînent en général qu'une réaction inflammatoire légère, mais les bactéries anaérobies et en particulier *A.pyogenes* ont un rôle délétère plus prononcé. La présence d'*A.pyogenes* semble significativement corrélée avec celle de *Fusobacterium necrophorum* et de *Bacteroides sp.* et avec l'absence d'*Escherichia coli* et des streptocoques ; elle contribue également à augmenter la gravité de la métrite (Cohen et al., 1995).

Le pronostic est variable selon l'agent en cause, la présence d'*A. pyogenes* confère une connotation péjorative.

### **2 . Facteurs extrinsèques**

#### 2.1 . L'année

Dans un même troupeau, le taux moyen de métrites est variable d'une année sur l'autre, de plus selon certains auteurs, il n'y a pas de répétabilité individuelle d'une année à

l'autre des manifestations cliniques des affections utérines (Andriamanga et al., 1984). Par ailleurs, Chaffaux et al. (1991) ont montré que les conditions climatiques rigoureuses ou la gestion du troupeau peuvent être responsables de la variabilité de la fréquence des endométrites d'une année sur l'autre.

## 2.2 . La saison de vêlage

De leur étude, Chaffaux et al. (1991) font ressortir que la fréquence des endométrites après les vêlages d'hiver et d'automne est significativement supérieure à celle observée pour les vêlages d'été. Les fréquences d'endométrites sont relativement similaires pour les vêlages d'automne et les vêlages de printemps. Des différences entre troupeaux sont constatées dans les multiples études, mais il est toujours constaté une faible prévalence des métrites en été (Thibier et Steffan, 1985). La période où le taux de métrites est le plus bas correspond à la période de l'année où le taux de vaches cyclées est le plus élevé (Andriamanga et al., 1984) d'où un lien entre la cyclicité et le risque d'apparition d'une métrite. Cette période est encore plus marquée dans les pays nordiques où les variations de photopériode sont très prononcées (Harman et al., 1996).

## 2.3 . Le troupeau

Il semble que la répartition des vêlages au cours de l'année n'influence pas l'apparition des métrites bien que le nombre de femelles séjournant dans le local de vêlage soit hautement variable selon le mois (Thibier et Steffan, 1985). Ils étudient deux troupeaux pour lesquels ils observent la fréquence des cas de métrites en fonction du nombre de vêlages mensuels. Dans le premier troupeau, les taux minima d'infections sont obtenus pour les valeurs minimales et maximales d'encombrement pour l'élevage. Dans le second élevage, l'incidence est la plus forte lorsque la densité est la plus faible. Il ressort de ces données que l'éleveur doit à tout moment vérifier l'hygiène de son troupeau, même lorsque peu de vêlages ont lieu sur l'exploitation et que le retour des mères avec le reste du troupeau suite au séjour dans le local de maternité constitue une étape à risque (Chaffaux et al., 1991).

## 2.4 . L'alimentation

L'alimentation du troupeau semble, elle aussi, prépondérante. En effet, chez les vaches maigres ou grasses, les vêlages dystociques et les métrites sont plus nombreux que chez les vaches avec un état d'engraissement correct. Pour une vache avec un apport insuffisant, le risque de développer une métrite est de 39%, il est de 21% lors d'apports excessifs et est de 15% pour un apport normal, ces différences étant significatives (Steffan, 1987). Cependant, il existe des variations dans la fréquence des métrites suivant le niveau d'excès alimentaire qui sont difficilement interprétables. En effet, pour un excès léger, il note une fréquence de métrites de 39% alors qu'elle n'est que de 13% pour un excès important. Dans une autre étude, l'auteur estime que le véritable facteur responsable de la majorité des cas de cétose associée à une métrite, est la suralimentation avant vêlage (Markusfeld, 1985). De plus, le numéro de lactation semble avoir une influence puisque selon certains auteurs les primipares semblent souffrir de façon plus fréquente et plus intense de déficits alimentaires (Steffan, 1987) ou d'excès alimentaires (Lomba, 1978). Enfin, il semble que lorsque le taux d'ammoniac sérique est élevé (ration riche en azote), il y a diminution de la production de lymphocytes et donc développement de l'infection (Sato et al., 1995).

### 3 . Facteurs intrinsèques

#### 3.1 . L'état corporel

L'état corporel à la mise bas peut être influencé chez les multipares par l'intervalle vêlage fécondation lors de la lactation précédente. Ainsi, les vaches fécondées tardivement et nécessitant plus de deux inséminations lors de lactation précédente sont plus souvent grasses au vêlage que celles fécondées lors de la première insémination (41% contre 19% de vaches grasses). Malgré ces différences d'état corporel, la fréquence des métrites est identique quelque soit la fertilité antérieure et donc l'intervalle vêlage-vêlage (Steffan, 1987). Cependant, certains auteurs ont prouvé que les vaches grasses au vêlage présentaient un risque plus important de développer une métrite (Morrow, 1976). Pour d'autres, ce sont les baisses importantes d'état corporel en période de tarissement ou en début de lactation qui sont favorables à l'apparition des métrites (Gearhart et al., 1990). En effet, le déficit énergétique induit une augmentation de la mobilisation des graisses et du taux de lipoprotéines circulantes qui est liée à un risque plus élevé de métrite (Kaneene et al., 1997).

#### 3.2 . L'âge

Dans une enquête menée sur 903 vaches laitières réparties en 48 troupeaux de l'ouest de la France, la fréquence des métrites fluctue de 32 à 20 % entre la première et la sixième lactation (Steffan, 1987). Cette fluctuation reflète les variations de fréquence de 2 composantes que sont vêlage difficile et rétention placentaire. Au cours des 3 premières lactations, l'assistance au vêlage est beaucoup plus fréquente que la rétention placentaire or les métrites résultent principalement des premières. Au delà de la troisième lactation, les fréquences s'équilibrent. Chez les vaches âgées, les métrites sont moins fréquentes et dans cette étude, ces vaches présentaient moins de vêlages difficiles et de rétentions placentaires.

Chaffaux et al. (1991), reprenant Lakhdi, constatent que la parité ne semble agir significativement sur l'apparition des métrites que sur les primipares et les vaches ayant vêlé au moins cinq fois. Ceci peut s'expliquer par le fait que les génisses, souvent assistées lors de leur vêlage, seraient plus exposées aux infections. Pour les femelles âgées, une certaine atonie utérine serait favorable au retard d'involution et aux endométrites qui en résultent. Cependant, pour Thibier et Steffan (1985), le facteur parité ne semble pas exercer une influence significative sur le taux de métrites.

L'étude de l'effet du numéro de lactation sur le risque d'apparition d'une infection utérine semble aboutir à des résultats divergents, on retiendra cependant que lorsque les vêlages difficiles dominent, la fréquence des métrites doit diminuer avec l'âge. Lorsque les rétentions placentaires sont nombreuses, les métrites seront au contraire plus fréquentes chez les vaches âgées.

#### 3.3 . La production laitière

Certains auteurs ont montré que les primipares qui produisaient moins de lait dans les cinq derniers mois de gestation par rapport à la moyenne des primipares du troupeau, étaient plus souvent sujettes aux métrites après le second vêlage. Par ailleurs, les vieilles vaches qui produisaient moins que la moyenne avaient plus de rétentions placentaires (Markusfeld, 1984).

Pour certains, plus la production laitière augmente, plus la fréquence des métrites s'élève. Ces variations ne se retrouvent pas pour tous les élevages et toutes les années (Thibier et Steffan, 1985). Pour d'autres, la fréquence relative des endométrites diminue avec l'augmentation de la production laitière (Chaffaux et al., 1991).

Ainsi, il ne semble pas y avoir de liaison directe et univoque entre production laitière et fréquence des endométrites, car il est vraisemblable que les endométrites résultent de l'interaction entre de nombreux facteurs intervenant de façon variée sur la production laitière (Steffan et Humblot, 1985).

### 3.4 . Les antécédents d'endomérite

Différentes enquêtes ont conduit à constater que la survenue d'une endomérite une année chez un individu donné ne modifie pas la probabilité qu'il en soit de nouveau affecté l'année suivante (Thibier et Steffan, 1985). Le risque d'apparition d'une endomérite aurait même tendance à diminuer. Ceci pourrait laisser supposer l'apparition d'une immunité relative après le passage de la maladie (Chaffaux et al., 1991).

### 3.5 . La cyclicité

La reprise de la cyclicité semble jouer un effet protecteur sur le risque d'apparition des endométrites 30 jours après vêlage (Thibier et Steffan, 1985). Cependant, il est difficile de dire si c'est le retard d'involution utérine ou l'infection utérine qui est responsable du retard de la reprise de l'activité cyclique ou au contraire si ce sont les facteurs hormonaux ovariens, produits lors de la reprise de la cyclicité, qui agissent sur la rapidité d'involution utérine et sur la stimulation des défenses contre l'infection (Chaffaux et al., 1991). Néanmoins, pour des vaches cyclées 30 jours post-partum, la reprise de la cyclicité peut se produire en toute indépendance de l'endomérite. Ainsi, l'élévation de la progestéronémie, témoin d'ovulation, peut se produire avant ou après guérison (Andriamanga et al., 1984). Ceci laisse donc penser que les lésions de l'endomètre d'origine infectieuse ne perturbent pas le déroulement de l'activité ovarienne lorsque celle-ci a été initiée (Thibier et Steffan, 1985).

Par ailleurs, il semble qu'il existe une relation entre kyste ovarien et métrite. Ainsi, Bazin (1986), dans une enquête, observait que le risque d'apparition d'une métrite, sachant qu'un kyste ovarien existait, était de 1,68. Cependant, ce résultat n'est pas confirmé par tous les auteurs (Hanzen et al., 1996).

### 3.6 . Le produit du vêlage

#### a . La gémellité

Les vaches qui donnent naissance à des jumeaux sont plus sujettes aux rétentions placentaires et aux métrites que celles qui ne donnent naissance qu'à un seul veau (Deluyker et al., 1991).

#### b . La viabilité du veau

Les vaches et les génisses qui vêlent d'un veau mort-né ont un plus grand risque de rétention placentaire ou de développer une métrite que celles qui vêlent d'un veau vivant (Markusfeld, 1984).



### 3.7 . Relation entre vêlage difficile et affections utérines

#### a . Vêlage difficile et intervention au vêlage

Les métrites se retrouvent 2 à 3 fois plus souvent lorsqu'elles sont précédées d'une intervention au vêlage ou d'une rétention placentaire. Ainsi, 59% des vêlages ayant nécessité une extraction forcée, une césarienne ou une embryotomie ont entraîné une métrite alors que 35% seulement des vêlages sans assistance ont été suivis de métrites (Thibier et Steffan, 1985). L'assistance humaine au vêlage est source de contamination précoce du milieu utérin par des bactéries du milieu extérieur. Ainsi s'explique l'intervention de facteurs comme l'état corporel de la vache, la longueur de la gestation et la grosseur du veau, qui ont une influence sur la fréquence d'apparition des métrites par la pathologie « difficulté de vêlage » (Pouillaude, 1992).

#### b . Rétention placentaire

Une relation significative existe entre le phénomène de rétention placentaire et l'apparition d'endométrites (Arthur et al.1983). Des chiffres sensiblement similaires sont retrouvés pour l'incidence des métrites suivant qu'elles soient ou non précédées de non-délivrance (Callahan et Horstman, 1987). Bazin (1986) a montré que les vaches qui n'ont pas expulsé naturellement leur placenta ont 2,25 fois plus de risque de développer une métrite que celles qui ont délivré seules. Selon Markusfeld (1984), le risque est proche de 100% lorsque la rétention placentaire se prolonge au delà de 24 heures.

La rétention placentaire fournit un milieu favorable à la multiplication des germes, s'y ajoute la contamination éventuelle lors des manipulations gynécologiques qu'elle impose. Cet ensemble explique le fait que cette pathologie prédispose aux infections (Chaffaux et al., 1991). Hanzen et al. (1996), citant Gunnink expliquent ce phénomène par le fait que la rétention placentaire contribuerait à réduire l'activité phagocytaire des neutrophiles et ce, pour deux raisons. En premier lieu, l'élimination manuelle difficile du placenta est accompagnée fréquemment de déchirures de l'endomètre, de saignements des caroncules, d'hématomes et de thromboses très étendues entre l'endomètre et le myomètre, qui ralentissent ensuite l'involution utérine (Vandeplasche et Bouters, 1983). En second lieu, *Arcanobacterium pyogenes* et *Fusobacterium necrophorum*, germes fréquemment rencontrés chez la vache à rétention placentaire, auraient par leur fort pouvoir pathogène, une action sur la reconstitution cellulaire de l'endomètre et donc sur l'involution utérine (Frederiksson et al., 1985).

Ainsi, les métrites post-puerpérales auxquelles nous nous intéressons sont une forme particulière de métrites, souvent découvertes lors des contrôles d'involution utérine et essentiellement diagnostiquées par palpation transrectale et examen vaginal en pratique courante. Les facteurs de risque les plus importants pour l'apparition de ces métrites sont la difficulté de vêlage et la non-délivrance, la cyclicité, les facteurs d'élevage et l'agent infectieux en cause qui sera, selon le cas, plus ou moins pathogène.

Les facteurs de pronostic les plus importants lors de métrites sont l'agent infectieux en cause, la cyclicité et la fréquence dans l'élevage.



# CHAPITRE III : LE TRAITEMENT DES METRITES POST-PUERPÉRALES

## A . UTILISATION DE SUBSTANCES HORMONALES DANS LE TRAITEMENT DES METRITES

### 1 . Action des hormones sexuelles sur l'utérus

En période œstrale, on constate que :

- le col s'ouvre, favorisant la vidange de l'utérus ; les sécrétions vaginales et utérines s'accroissent engendrant un flux sortant.
- le pH de ces sécrétions augmente jusqu'à 7 rendant le milieu moins favorable à la multiplication des bactéries.
- les myocytes de l'endomètre sont plus sensibles à l'ocytocine, ce qui renforce la contractilité de l'utérus.

De plus, les œstrogènes augmentent la perméabilité des vaisseaux capillaires, ce qui renforce la diapédèse des leucocytes, l'hyperhémie et l'excrétion de facteurs de l'immunité spécifique (immunoglobulines et complément) et non spécifique (lysozyme).

A l'inverse, un rapport œstrogène/progestérone bas observé en phase lutéale, comme c'est le cas vers le quarantième jour du post-partum, est favorable au développement des germes. De plus, durant cette phase, le col est fermé tandis que les glandes utérines s'hyperplasient suite à l'imprégnation œstrogénique de la phase précédente et libèrent leurs sécrétions.

Les hormones sexuelles ont également une action sur l'activité phagocytaire, même si le meilleur stimulant de la phagocytose reste l'infection.

Pour déterminer l'implication des œstrogènes et de la progestérone sur l'activité leucocytaire, différentes expérimentations ont été menées. Dans l'une d'elles (Hawk et al., 1964), un groupe de vaches laitières composé de 11 vaches en œstrus, de 13 vaches en phase lutéale et de 12 vaches ovariectomisées sont infectées avec une suspension d'*Escherichia coli* au niveau de la lumière utérine par voie chirurgicale. Les animaux sont ensuite sacrifiés à intervalles de temps réguliers, et un lavement utérin est réalisé afin de déterminer le nombre d'*E. coli* et de leucocytes présents. Cette expérience met en évidence que l'activité leucocytaire est plus intense chez les vaches en œstrus que chez les vaches castrées. Néanmoins, ces dernières ont une meilleure activité leucocytaire que les vaches en phase lutéale. Ceci semble bien démontrer l'inhibition de l'activité leucocytaire par la progestérone. Donc, globalement, le retour en phase oestrale favorise l'élimination des métrites post-puerpérales.

### 2 . Intérêt des prostaglandines exogènes

Nous avons vu que l'utérus est beaucoup plus sensible à l'infection lorsqu'il est sous influence progestéronique qu'œstrogénique. D'un point de vue clinique, cette observation se

trouve indirectement confirmée par le fait que les vaches présentant un pyomètre présentent très souvent un corps jaune.

Dans des conditions normales, la lyse du corps jaune est sous la dépendance des glandes de l'endomètre qui sécrètent de la  $PGF2\alpha$ . Cette sécrétion endométriale est sous contrôle hormonal : les œstrogènes libérés par les follicules en maturation activent la voie métabolique qui permet la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique.

Des altérations de l'utérus sont donc susceptibles de modifier la date d'apparition des chaleurs comme l'ont démontré Seguin et al. (1974) en provoquant des inflammations utérines à différents stades du cycle avec une solution iodée. Ils montrent ainsi qu'une inflammation survenant après la moitié du cycle provoquera une persistance du corps jaune préjudiciable à l'utérus.

La persistance de la phase lutéale peut s'expliquer de plusieurs façons :

- La fibrose glandulaire limite les possibilités d'anabolisme de l'utérus,
- Les  $PGF2\alpha$  produites dans l'utérus ne peuvent remonter vers les ovaires,
- Inhibition de l'action lutéolytique des  $PGF2\alpha$  par d'autres molécules.

Une phase lutéale persistante favorise le développement de métrites à cause de l'équilibre œstrogène/progestagène défavorable aux défenses utérines.

Dans ce contexte, l'utilisation de prostaglandines par leur effet lutéolytique pourrait lever le blocage du cycle en phase progestéronique. Cette lyse du corps jaune s'accompagne d'une chute du taux de progestérone, ce qui lève le rétrocontrôle négatif exercé sur l'hypothalamus et permet le relargage hypophysaire de LH en réponse au GnRH (Randel et al., 1996). Ce traitement permet d'obtenir l'œstrus 2 à 5 jours après l'administration intramusculaire. L'œstrus permet une augmentation du taux d'œstrogènes circulants, ce qui est favorable à l'élimination de l'infection avec des phases de contractions utérines sur plusieurs jours (Jackson, 1977). De plus, l'utilisation répétée de prostaglandines au cours du post-partum s'accompagne d'une réduction de l'intervalle entre vêlage et insémination fécondante (figure 5).

#### IGF (jours)

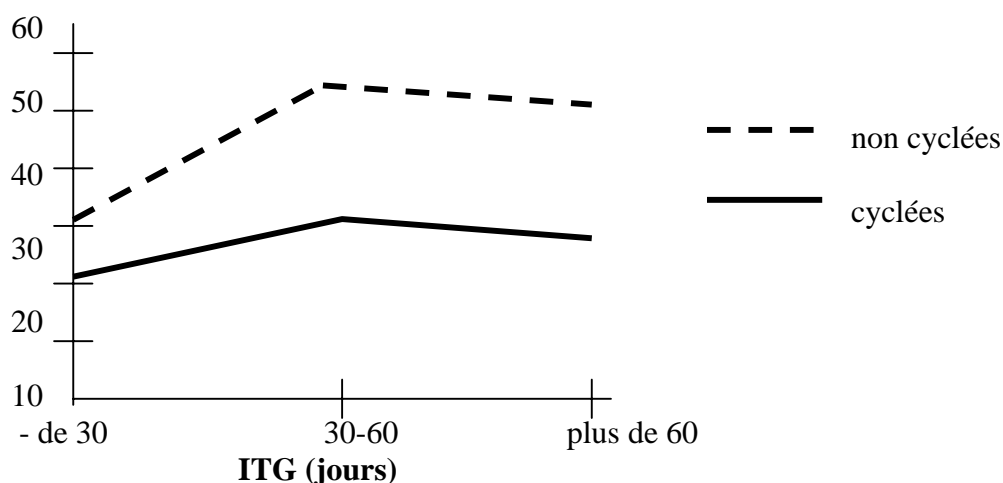


Figure 5 : Variation de l'intervalle guérison-fécondation (IGF) selon l'intervalle début de traitement-guérison (ITG) et la cyclicité à 30-37 jours (Thibier et Steffan, 1985)

Les auteurs insistent sur le fait qu'en intervenant à deux reprises à 14 jours d'intervalle, on augmente les chances d'effectuer la deuxième injection en phase lutéale, même si l'animal était précédemment en inactivité ovarienne.

Une étude (Steffan et al., 1984) réalisée sur 153 vaches présentant une métrite 30 jours après vêlage confirme l'efficacité des prostaglandines : le taux de guérison à 60 jours post-partum est alors de 49%, il est de 33% dans le lot témoin. Par ailleurs, le délai entre le vêlage et l'insémination fécondante est plus court pour un double traitement à 14 jours d'intervalle avec des prostaglandines que pour un traitement antibiotique 3 fois à une semaine d'intervalle. Le bénéfice est de 8 jours par rapport au groupe traité aux antibiotiques et de 24 jours par rapport au lot témoin. Il n'est pas possible de déterminer si le bénéfice observé est imputable à l'effet lutéolytique ou à un effet spécifique sur l'utérus ou à l'action cumulée de ces deux effets.

D'autres auteurs insistent sur le fait que l'on peut aussi utiliser les prostaglandines en l'absence de détection par voie transrectale de corps jaune. En effet, le mode d'action des prostaglandines serait lié à une action stimulante des fibres musculaires lisses, ces dernières augmenteraient alors la tonicité de l'utérus. Cette action se révèle bénéfique sur l'involution utérine comme l'ont montré Lindell et Kindahl en 1983 : l'administration de prostaglandines deux fois par jour du troisième au treizième jour après vêlage améliore d'environ sept jours le temps d'involution complet de l'utérus. Burton et al. (1987) n'observent pas de modification de l'activité contractile du myomètre lors d'une injection unique de prostaglandines entre le premier et le quatrième jour après vêlage.

Cette action utérotonique favorise non seulement l'involution utérine mais permet aussi l'élimination d'un éventuel contenu purulent de l'utérus, et ce d'autant plus facilement que les prostaglandines induisent l'ouverture du col (Ott et Gustavson, 1981). Dans leur expérimentation, ils ont obtenu une vidange utérine dans 85% des cas. Ceci confirme les travaux de Jackson en 1977 pour qui 86% des vaches éliminaient leur contenu utérin en environ 7 jours. Colson conclut l'un de ses articles en 1978 en disant que les prostaglandines sont un traitement de premier choix des métrites. Néanmoins, les métrites graves, induisant une forte production de pus distendant l'utérus, rendent ses contractions moins efficaces.

Les prostaglandines sont donc particulièrement efficaces lorsque :

- l'intervention est précoce,
- la métrite est légère à modérée,
- l'intervention a lieu en phase lutéale.

Les spécialités sur le marché français ont pour nom : ALFABEDYL ® , l'alfaprostol, DINOLYTIC ® et ENZAPROST ® , le dinoprost, ESTRUMATE ® , PLANATE ® , DALMAZIN ® et UNIANDINE ® , le cloprosténol (figure 7), PROSTAVET ® , l'étiproston, et PROSOLVIN ® , le luprostiol.

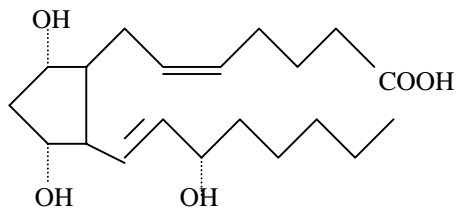


Figure 6 : Structure générale de la molécule de PGF2 $\alpha$

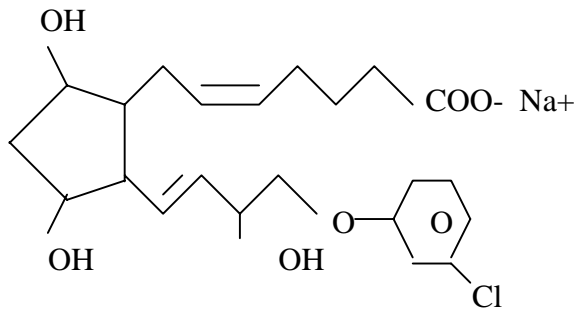


Figure 7 : Structure générale de la molécule de cloprosténol

### 3 . Autres substances hormonales utilisables

Ces autres hormones utilisables sont secondaires et très peu utilisées. Elles n'ont pas une action directe pour le traitement de la métrite mais par les modifications de la croissance folliculaire ou de la cyclicité qu'elles induisent, elles vont indirectement favoriser la guérison de la métrite.

#### 3.1 . La gonadolibérine (GnRH)

La GnRH et ses analogues stimulent l'hypophyse afin d'induire la croissance folliculaire ou pour provoquer l'ovulation. La GnRH est une neurohormone hypothalamique ; en stimulant l'hypophyse, elle induit la libération d'hormones gonadotropes, FSH et LH qui y sont produites (Bernheim, 1995).

L'intérêt de son utilisation dans le traitement des métrites repose donc sur l'induction de l'œstrus. Ainsi, différents auteurs ont proposé son utilisation entre le septième et le trente-quatrième jour après vêlage associée ou non à l'injection d'une prostaglandine 9 à 14 jours plus tard. L'utilisation préventive de cette molécule est recommandée lors d'un déroulement anormal du post-partum entre le 10<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour après vêlage (Benmrad et Steveson, 1986). Ainsi, utilisée à la dose de 200  $\mu$ g, elle permet de réduire l'intervalle vêlage insémination fécondante de 43 à 48 jours par rapport au lot témoin.

En diœstrus, le traitement avec la GnRH modifie à la fois la population folliculaire et les sécrétions hormonales. Mais beaucoup d'observations et d'interprétations contradictoires sont rapportées. Des injections répétées de GnRH ou d'un analogue au cours du diœstrus, ou une seule injection en fin de phase lutéale, entraînent un retard de régression du corps jaune cyclique (Milvae et al., 1984). Harvey et al. (1994), observent un retour en chaleurs décalé

chez les vaches ayant reçu de la GnRH (10µg) entre le 11<sup>ème</sup> et le 13<sup>ème</sup> jour du cycle. Ce retard serait dû à la lutéinisation précoce des follicules en milieu de cycle, qui évoluent en corps jaunes secondaires ou à l'ovulation du follicule et évolution en corps jaune secondaire. En outre, le développement du follicule dominant et de la vague folliculaire associée est retardée (Stevenson et al., 1993).

Les spécialités à base de gonadolibérine sont le FERTAGYL® et la CYSTORELINE®, le RECEPTAL ® contient un analogue de la GnRH, la buséreline.

### 3.2 . Les œstrogènes

Etant donnée la meilleure efficacité de l'utérus à lutter contre les infections lorsqu'il est sous influence oestrogénique, leur utilisation paraît intéressante dans le traitement des métrites. Les œstrogènes ont également une action utérotonique, ce qui apporte un autre effet bénéfique (Bretzlaff et Ott, 1981). Les doses régulièrement recommandées vont de 3 à 10 mg de benzoate d'œstradiol ou de valérate d'œstradiol par voie intramusculaire, le traitement pouvant être répété trois jours après. Dans les cas d'atonie utérine avec accumulation de pus, il peut être intéressant d'associer l'administration d'ocytocine (10 à 20 UI) dans un délai de 4 à 6 heures après l'administration des œstrogènes (Heimeda et al., 1988).

Au cours des 40 premiers jours après vêlage leur utilisation semble procurer la même efficacité que les prostaglandines. L'utilisation de 3 à 5 mg de benzoate d'œstradiol IM est préconisée par Arthur (1989) lorsque aucun corps jaune n'est palpé par voie transrectale. Cependant, elle entraîne plus de risques, et peut s'accompagner de kystes ovariens (Ott et Gustafsson, 1981). Ceux-ci citent De Kruif qui, en 1977, avait obtenu 65% de rémission de pyomètre par administration unique de 30 mg de stilbestrol. Mais, 25% des vaches traitées avaient développé des kystes ovariens. Certains auteurs craignent que son effet vasodilatateur ne permette dans certains cas la résorption de toxines bactériennes produites au niveau utérin (Callahan et Horstman, 1987). Par ailleurs, les œstrogènes, que ce soit par voie locale ou systémique, sont peu utilisés sur les vaches laitières à cause de leur passage dans le lait. Lors d'association avec un antibiotique tel qu'une pénicilline, administré par voie locale, l'absorption de ce dernier est augmentée (Ayliffe et Noakes, 1982). Cela présente l'inconvénient d'augmenter le temps d'attente pour le lait et de diminuer la concentration locale en antibiotiques.

Les spécialités à base d'oestrogènes sont le GYNOESTRYL RETARD ® (oestradiol), le CRESTAR ® (oestradiol et norgestomet), et le PRID ® (oestradiol et progestérone).

### 3.3 . L'ocytocine

L'effet de l'ocytocine sur les métrites post-puerpérales n'a pas été clairement établi, malgré le fait qu'elle soit utérotonique dans le post-partum. La meilleure voie d'administration est la voie intraveineuse à la dose de 20 à 40 UI toutes les trois heures ou 60 à 100 UI en perfusion lente sur 6 à 10 heures (Gustafsson et al., 1985). Ce traitement s'applique en prévention des métrites suite à un vêlage difficile. Au delà de 48 heures, son utilisation devra être couplée à celle des œstrogènes (Heimeda et al., 1988), ce qui permet une sensibilisation de l'utérus à l'ocytocine par l'augmentation du nombre de récepteurs pour cette hormone (Knickerbrocker et al., 1988). Cependant, à partir de cette date, l'efficacité est

beaucoup moins grande. Il ne s'agit donc pas d'un traitement utilisé dans le cadre des métrites post-puerpérales.

Les spécialités à base d'ocytocine sont nombreuses : BIOCYTOCINE ®, NOCYTOCINE ®, OCYTEX ®, OCYTOCINE RIGAUX ®, OCYTOCINE S ®, OCYTOVEM ®, OCYTOVET ®.

Parmi les substances hormonales disponibles sur le marché, dans le cadre du traitement des métrites post-puerpérales, on retiendra surtout l'importance des prostaglandines, qui sont même pour certains auteurs le seul traitement à utiliser lors de métrite post-puerpérale. Cependant, on leur a reconnu quelques limites et afin d'avoir une efficacité optimale, il est recommandé de les utiliser précocement et sur des métrites légères à modérées, de préférence en phase lutéale.



## B . LES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX

Pour limiter la multiplication des germes responsables de l'infection lors de métrites, deux types de traitement peuvent être utilisés par le vétérinaire ou l'éleveur.

1. Les traitements antiseptiques à base d'iode, de tensioactifs ou de chlorhexidine diluée.

2. Les traitements spécifiques antibactériens administrés le plus souvent par voie locale et plus rarement par voie générale.

Ces deux thérapeutiques peuvent être associées aux traitements hormonaux cités auparavant, surtout avec les prostaglandines (Hanzen et al., 1996).

### 1 . Critères de choix d'un antibiotique pour le traitement d'une métrite

#### 1.1 . Nature des germes présents

Afin d'administrer l'antibiotique le plus adapté, il convient de connaître les germes les plus fréquemment rencontrés lors de cette pathologie.

Dohmen et al. (1995) ont dressé une liste des germes observés le plus régulièrement sur 101 vaches présentant une métrite post-puerpérale clinique (figure 8).

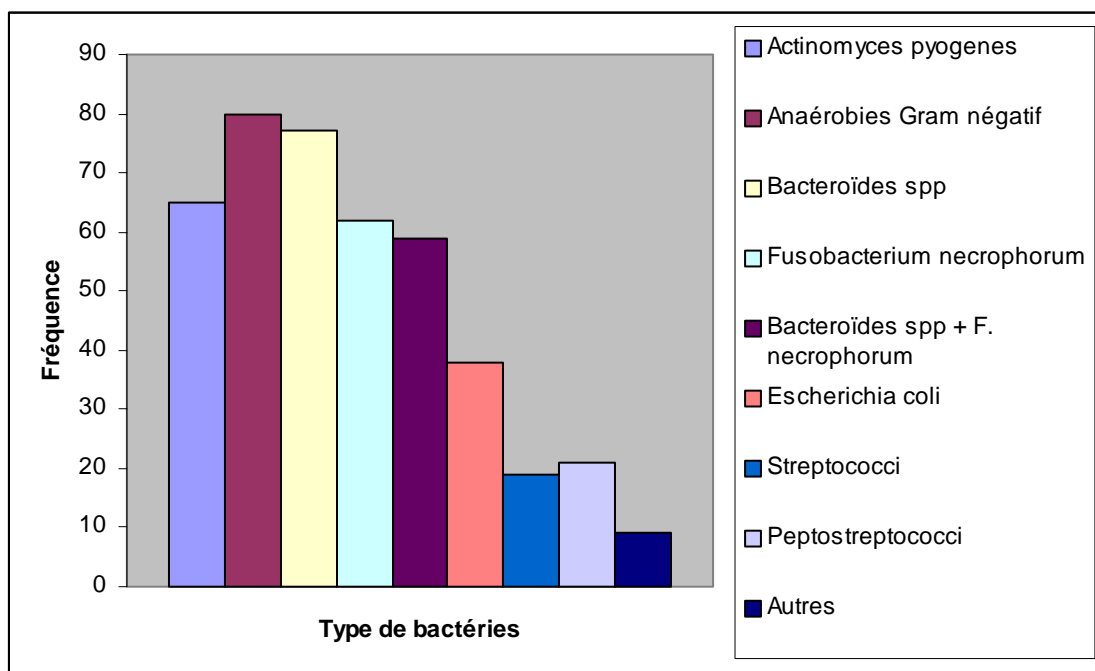
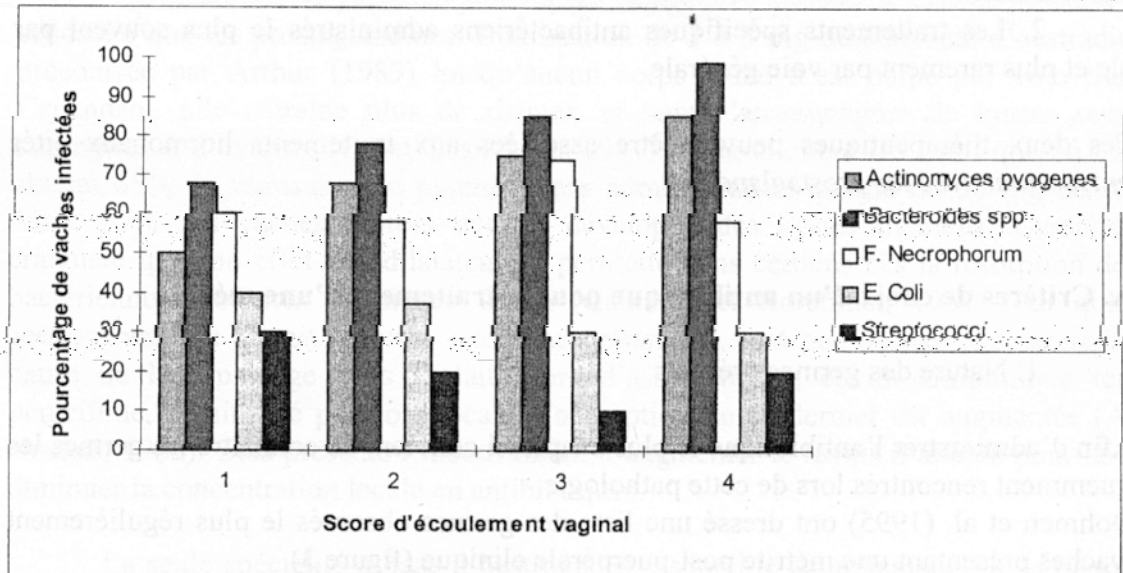


Figure 8 : Répartition des bactéries isolées à partir du pus de vaches laitières en métrite subaiguë ou chronique (Dohmen et al., 1995)

Ils mettent aussi en évidence qu'il existe une corrélation positive entre la présence d'*Arcanobacterium pyogenes*, de *Fusobacterium necrophorum* et de *Bacteroides spp.* De plus, leur association est liée à la présence de pus au niveau cervical et leur absence à une guérison clinique. Ces germes semblent donc bien être les principaux responsables des métrites post-puerpérales chez la vache. Ces résultats confirment ceux obtenus par Lohuis en 1994 (figure 9). Par contre, la présence d'*A. pyogenes* est significativement liée avec l'absence d'*E. coli* et de Streptocoques (Cohen et al., 1995).



- \* : Score : 1 = écoulements contenant des flocons de pus  
 2 = écoulements mucopurulents  
 3 = écoulements purulents  
 4 = écoulements sanguinolents, malodorants.

Figure 9 : Relation entre la gravité du tableau clinique et l'isolement bactérien (Lohuis, 1994).

*Arcanobacterium pyogenes* apparaît donc comme étant l'agent pathogène le plus impliqué dans les métrites les plus graves au côté des anaérobies à Gram négatif (Grillet, 1997). Cohen et al. observent que 55% des prélèvements réalisés sur des vaches laitières à post-partum pathologique ont une infection mixte aérobie et anaérobie. Parmi les aérobies, *Arcanobacterium pyogenes* est le plus fréquemment isolé, il est présent dans 70% des échantillons. Lorsque ce germe est isolé à partir du contenu utérin au delà du 21<sup>ème</sup> jour post-partum, la vache développe une endométrite sévère et est infertile à la première insémination (Lewis, 1997). Ainsi, la virulence du germe associée à sa capacité à se multiplier en milieu anaérobie laisse prévoir les difficultés à l'éliminer de l'organisme.

Les germes responsables des métrites étant connus, un antibiotique capable de diffuser jusqu'au lieu de l'infection et actif contre le germe doit être recherché.

## 1.2 . Importance des propriétés physico-chimiques et biologiques de l'antibiotique

Pour atteindre sa cible, l'antibiotique doit se distribuer dans tout l'appareil génital. Afin de pouvoir traverser les membranes biologiques, l'antibiotique doit présenter un caractère lipophile et ne pas être sous forme ionique.

La diffusion des antibiotiques dans le tissu inflammatoire est intimement liée à leur structure, à leur caractère acide ou basique et à leur caractère hydro ou liposoluble. En effet, lorsqu'une molécule basique est placée dans un milieu où le pH est acide, celle-ci s'ionise, il va s'effectuer ainsi une concentration des molécules selon l'effet Donnan : la forme ionisée franchissant beaucoup moins facilement les membranes biologiques. Or, dans les métrites, le pH intra-luminal baisse, l'antibiotique basique se concentrera donc au niveau du pus.

Par ailleurs, il faut aussi tenir compte du fait que le milieu utérin est anaérobie et à potentiel redox bas. Ainsi, les molécules les plus efficaces seront celles actives sous forme réduite.

En résumé, un antibiotique actif lors de métrite doit posséder un caractère lipophile et basique, et se présenter sous forme réduite (Milhaud et al., 1996).

Le tableau 2 résume les différentes propriétés physico-chimiques des grandes familles d'antibiotiques. Il apparaît clairement qu'aucun antibiotique ne possède tous les caractères favorables. Les familles qui doivent avoir la meilleure action sont les sulfamides (potentialisés ou non), les  $\beta$ -lactamines du groupe A, les tétracyclines et le chloramphénicol puis les macrolides et les fluoroquinolones.

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques des antibiotiques (Milhaud et al., 1996)

	Diffusion intracellulaire	Neutre ou acide	Forme réduite	Caractère lipophile
$\beta$ lactamines	-	+	+/-	+
Aminosides	+/-	-	-	-
Polypeptides	-	-	+	-
Tétracyclines	+/-	+/-	-	+
Chloramphénicol	+/-	+	-	+
Macrolides	+	-	-	+
Quinolones	-	+	-	+
Nitrofuranes	-	+	-	+/-
Triméthoprime	+	-	+	+
Sulfamides	-	+	+	+

Il faut, en plus, souligner le fait que différentes bactéries présentes dans l'utérus durant le premier mois après vêlage synthétisent une pénicillinase, ce qui interdit l'utilisation des pénicillines durant cette période (Hanzen et al., 1996). D'autre part, Hussain et Daniel (1991) soulignent le fait que les aminosides ne sont pas un bon choix thérapeutique du fait que leur activité bactéricide est fortement amoindrie en milieu anaérobie. Ils constatent aussi que les

sulfamides, bien que très actifs sur *A. pyogenes*, ne représentent pas un choix intéressant du fait de leur inefficacité en présence de sang, de pus et de tissus nécrosés.

Parmi les antibiotiques précités, il semble donc intéressant de retenir les  $\beta$ -lactamines (à l'exception des pénicillines durant le premier mois) et les tétracyclines (l'utilisation du chloramphénicol n'étant plus autorisée). Néanmoins, il reste encore à s'assurer que les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) sont atteintes par ces antibiotiques au lieu de l'infection.

Miller et al. (1980) observaient une sensibilité de tous les germes isolés à la pénicilline, à l'ampicilline et à l'oxytétracycline aux concentrations obtenues dans l'utérus.

Ces résultats sont remis en question en ce qui concerne l'oxytétracycline par les travaux de Cohen et al. en 1995. En effet, ils constatent que la majorité des germes du genre *A. pyogenes* ont des CMI > 100  $\mu\text{g/mL}$  pour l'oxytétracycline et sembleraient donc résistants à cette molécule. Par contre, ils notent des CMI < 0,5  $\mu\text{g/mL}$  pour 90% des germes à la pénicilline G, l'amoxicilline, la céphalotine, la lincomycine et la tylosine. L'ensemble des CMI qu'ils ont déterminé est résumé dans le tableau 3.

Tableau 3 : Concentrations minimales inhibitrices ( $\mu\text{g/mL}$ ) de divers antibiotiques pour *Actinomyces pyogenes* isolé de sécrétions utérines (Cohen et al., 1995)

<b>Antibiotiques</b>	<b>CMI (pour 90% des isolements)</b>
Pénicilline G	0,10
Amoxicilline	0,39
Streptomycine	50,00
Gentamicine	3,12
Apramycine	6,15
Oxytétracycline	>100,00
Chloramphénicol	12,50
Enrofloxacin	1,56
Lincomycine	0,10
Tylosine	0,10
Sulfa/TMP*	>10,00

\* Sulfa/TMP : sulfamides-triméthoprim

En ce qui concerne les autres germes, peu d'études ont été réalisées sur la sensibilité des anaérobies en raison de la difficulté de leur isolement et de leur culture. Néanmoins, Cohen en 1997 observait une sensibilité de *Bacteroides* à la clindamycine ou à la céfapirine et une résistance aux tétracyclines. En ce qui concerne *Fusobacterium*, il serait sensible aux pénicillines, céphalosporines, macrolides et tétracyclines (Matéos et al., 1997). Les autres germes aérobies, moins fréquemment impliqués, sont mieux connus. Les études les plus récentes montrent une sensibilité des streptocoques aux pénicillines, céphalosporines et quinolones mais une sensibilité intermédiaire aux tétracyclines et aminosides. Les *E. coli* sont eux aussi sensibles aux céphalosporines et quinolones mais sont résistants à l'amoxicilline.

D'autre part, une étude récente (Alzieu et Bourdenx, 2002), montre l'efficacité du ceftiofur dans le traitement des métrites post-puerpérales. La CMI d'*Arcanobacterium pyogenes* est de 0.25  $\mu\text{g/mL}$ . A la posologie de 1 mg/kg par voie sous-cutanée, la molécule est

retrouvée à des doses supérieures aux CMI des principales bactéries utéro-pathogènes, dans l'endomètre, mais aussi dans les caroncules utérines et les lochies.

L'association des caractères physico-chimiques des antibiotiques et des CMI des germes pour ceux-ci nous conduit à retenir pour un traitement judicieux des métrites l'utilisation des  $\beta$  lactamines, à l'exception des pénicillines durant le premier mois post-partum. L'emploi des macrolides et des quinolones semble aussi d'une bonne efficacité.

## **2 . Choix de la voie d'administration des anti-infectieux** (Hanzen et al., 1996)

Pour qu'un traitement antibiotique soit efficace, une concentration suffisante de celui-ci doit être acheminée et maintenue au site de l'infection pour une période assez longue pour éliminer le germe. Dans ce but, deux types d'administration peuvent être envisagés : la voie systémique et la voie locale.

### **2.1 . La voie systémique**

Cette voie permet habituellement d'obtenir des concentrations en antibiotique dans la paroi et la lumière de l'utérus égales ou un peu supérieures à celles du plasma. Ainsi, l'antibiotique atteint également les oviductes et les ovaires, ce qui n'est pas le cas dans l'administration locale. De plus, les concentrations pariétales sont les mêmes que l'utérus soit normal ou pathologique (pas d'influence de la présence de membranes fœtales ou d'un contenu purulent). Des traitements répétés peuvent être effectués sans risque d'interférences avec la fonction leucocytaire, et sans risque d'induction de lésions endométriales pouvant devenir la source de nouvelles infections (Gustavson, 1984).

Cependant, cette voie d'administration nécessite quasiment toujours plusieurs injections, ce qui implique un coût élevé et un temps d'attente généralement long sur une vache bien souvent à son pic de production. Par ailleurs, il est important de remarquer qu'il n'existe qu'une spécialité vétérinaire pour le traitement des métrites avec AMM, l'Excenel®, les autres produits habituellement utilisés à cet égard n'ayant pas d'AMM pour cette indication.

Les antibiotiques convenant le mieux à cette voie d'administration sont :

- L'amoxicilline sous forme trihydrate à la dose de 14 mg par jour en intramusculaire grâce à sa bonne diffusion dans l'appareil génital et sa faible CMI vis à vis d'*Arcanobacterium pyogenes*. Cependant, le délai d'attente lait qui accompagne son utilisation pourra en limiter l'usage. Dans ce cas, cette molécule pourra être remplacée par une céphalosporine, notamment le ceftiofur (EXCENEL®) à la dose de 1 mg/kg pour lequel il n'y a pas de temps d'attente lait.

- Les macrolides et les lincosamides administrés par voie parentérale présentent l'avantage de se concentrer dans l'utérus de telle manière que les CMI vis à vis d'*A. pyogenes* et des bactéries anaérobies sont dépassées. Ainsi, la tylosine administrée quotidiennement à la dose de 10 à 20 mg/kg par voie intraveineuse permet l'atteinte de concentrations efficaces. Son utilisation s'accompagne d'un délai d'attente lait de 3 jours.

## 2.2 . La voie locale

Le traitement local présente l'avantage de mettre directement en contact l'antibiotique et les germes à combattre sans passage et dilution dans la circulation générale. De plus, la concentration locale en antibiotiques atteinte dans ces conditions est beaucoup plus importante que lors d'administration parentérale et ceci pour une dose plus faible. L'administration est en général unique ce qui limite le coût et les manipulations de l'animal. Il est à noter que les temps d'attente lait de la plupart des spécialités intra-utérines sont courts ou nuls. Les temps d'attente viande sont par contre assez longs, jusqu'à 28 jours.

Cependant, l'administration locale d'antibiotique implique bien souvent sa non distribution intracellulaire, celui-ci restant à la surface de l'endomètre. Ceci peut contribuer à diminuer les moyens de défense de l'utérus en réduisant l'activité phagocytaire des polynucléaires. Les avis divergent à ce sujet car cette activité est déjà réduite lors de métrite. Parfois, les concentrations en antibiotique deviennent rapidement insuffisantes à cause du pus, des lochies et des sécrétions (Meissonnier et Enriquez, 1998). De plus, les lésions que l'on peut occasionner lors du franchissement du col pour l'administration justifient selon certains de n'utiliser les traitements intra-utérins qu'en phase œstrale. Pour ce faire, l'œstrus doit être induit 3 à 4 jours auparavant par une injection de prostaglandine F2 $\alpha$  (ceci implique la présence d'un corps jaune). Par ailleurs, les antibiotiques seront mieux absorbés par l'endomètre dans ces circonstances.

L'utilisation de la voie intra-utérine semble être adaptée aux métrites du premier et du deuxième degré pour lesquelles la production de pus n'est pas trop importante.

Les antibiotiques convenant le mieux à cette voie d'administration sont :

- La pénicilline pour laquelle la persistance dans l'utérus est beaucoup plus importante lors d'administration par cette voie. Elle nécessite cependant deux administrations à 36 heures. L'amoxicilline et les céphalosporines peuvent aussi être utilisées par cette voie.
- La gentamicine pourra être utilisée par cette voie bien que le milieu soit anaérobie en augmentant les doses habituelles. Ceci limiterait le risque de résistance et permettrait de bénéficier de l'effet dose dépendant de cet antibiotique.
- L'oxytétracycline utilisée à la dose de 4 g par animal permet de limiter la pression d'infection mais les nombreuses résistances observées et le caractère irritant de cette molécule n'en font pas un traitement de choix.

Les spécialités pour injection intra-utérine sont le CLAMOXYL Métrite ®, l'amoxicilline, le METRICURE ®, la céfapirine, le METRIJET ®, la pénicilline G et la dihydrostreptomycine, l'UTERICINE ®, la pénicilline G et la gentamicine, le METRIJECTYL ®, l'ampicilline et la colistine. Etant donné leur spectre d'activité et leurs caractères physico-chimiques, il est regrettable qu'il n'existe pas de spécialité à base de macrolides ou apparentés.

### 3 . Les traitements antiseptiques par voie locale

Les antiseptiques pouvant être utilisés au contact des voies génitales sont l'oxyquinol, la polyvidone iodée, l'acide dihydroxy-diméthyl-diphénylméthane-disulfonique mais seul le dernier a une indication dans le traitement des endométrites, il est commercialisé sous le nom de LOTAGEN®. Les autres sont surtout indiqués pour l'antisepsie et la lubrification des voies génitales au moment du vêlage.

Les propriétés bactéricides et hypercriniques de ces molécules justifient leur emploi dans les cas graves de métrites qui s'accompagnent d'écoulements purulents abondants (Hanzen et al., 1996).

Ces substances ont été quelque peu abandonnées car elles ont semblé irritantes et peu d'expérimentations ont été réalisées sur les dilutions à effectuer (Hussain et Daniel, 1991). Cependant, leur faible coût et l'absence de résidus dans le lait après injection intra-utérine (Kaneene et al., 1986) peuvent être de bonnes raisons de s'y intéresser de plus près.

Le choix de l'antibiotique parmi le panel proposé doit donc être réfléchi en fonction du moment de traitement par rapport au vêlage (pas de pénicilline le premier mois), du germe en cause, les plus fréquents étant *Arcanobacterium pyogenes* et les anaérobies Gram négatif, de la capacité de cet antibiotique à être actif dans ce milieu riche en sang et en débris cellulaires, de son activité en milieu anaérobie, de la capacité pour cet antibiotique à gagner les lochies et l'endomètre en fonction de la formulation et du mode d'administration choisis, de la possibilité d'éviter les résidus dans le lait et dans une moindre mesure dans les tissus. Enfin, les antiseptiques administrés par voie locale peuvent être une bonne alternative au traitement antibiotique en raison de l'absence de résidus et de leur faible coût.

### Conclusion

Il est difficile de proposer un protocole général de traitement des métrites tant les opinions sur ce sujet divergent. Néanmoins, des grandes lignes doivent être suivies. elles passent par l'entrée en phase œstrale de la vache ce qui va rendre l'utérus plus apte à se défendre contre l'infection. Dans ce cas, le choix de la méthode repose sur un diagnostic ovarien précis qui orientera vers l'utilisation des prostaglandines ou des œstrogènes (éventuellement du GnRH). A ce traitement hormonal pourra être associé l'emploi d'antibiotiques. La voie locale sera préférée lors de métrite du premier ou du deuxième degré. Dans ce cas une céphalosporine sera utilisée dans le premier mois suivant le vêlage puis une pénicilline par la suite. Il ne faut pas négliger l'utilisation des macrolides et apparentés en raison de leur très bonne diffusion au niveau génital. On pourra également substituer les antiseptiques aux antibiotiques pour le traitement par voie locale associé au traitement hormonal.

Dans tous les cas, il ne faut pas oublier que les chances de succès thérapeutique et de rapide fécondation de la vache sont liés à la précocité du diagnostic, d'où l'intérêt d'un contrôle systématique d'involution utérine entre 20 et 50 jours après vêlage.

## C . ETUDE D'UNE ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES ET D'UN ANTISEPTIQUE UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES METRITES

Cinq spécialités vétérinaires pour administration intra-utérine sont disponibles actuellement sur le marché. Nous avons utilisé une d'entre elles dans notre expérimentation, à savoir : le METRIJECTYL® (ampicilline et colistine). D'autre part, nous avons utilisé le seul antiseptique avec une indication pour le traitement des métrites : le LOTAGEN®.

### 1 . L'association ampicilline-colistine

#### 1.1.L'ampicilline

Il s'agit d'une  $\beta$  lactamine semi-synthétique appartenant à la famille des pénicillines du groupe A. Ces dernières possèdent un noyau pénème associé à une fonction amide.

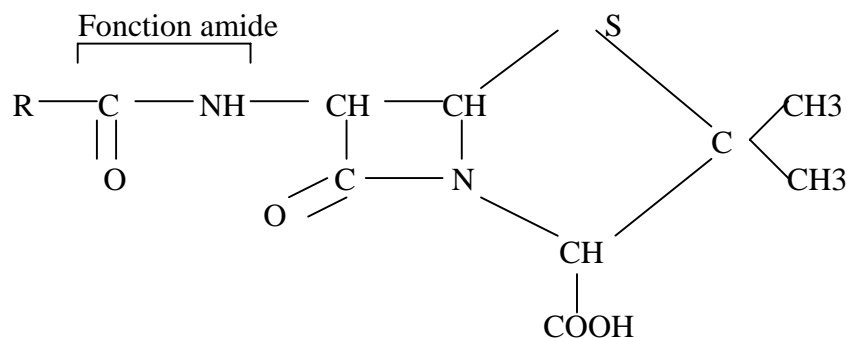


Figure 10 : Structure de base d'une pénicilline

#### a . Caractéristiques de la molécule d'ampicilline

Elle présente la propriété d'être :

- amphotère
- soluble dans l'eau
- faiblement résorbée à travers les muqueuses.

Cet antibiotique possède en plus la propriété d'avoir une diffusion extracellulaire.

#### b . Stabilité

La destruction de l'ampicilline est d'autant plus rapide que le milieu est alcalin. Son domaine de stabilité est compris vers un pH de 4,4. De plus, cette molécule, par la présence d'un groupement hétérocyclique électro-attracteur R, présente une bonne stabilité en milieu acide.

L'hydrolyse du cycle  $\beta$  lactame est aussi catalysée par les pénicillinases élaborées par les bactéries dont c'est l'un des moyens de résistance à l'action des pénicillines. Préalablement à leur action, ces enzymes doivent se fixer aux pénicillines en une zone correspondant à la liaison amide de la chaîne latérale. La présence d'un groupement R peu volumineux dans le cas des pénicillines A n'offre pas une gêne sérique importante, d'où la sensibilité de celles-ci aux pénicillinases.



### c . Activité antibactérienne

L'ampicilline agit par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne lors de la multiplication cellulaire ce qui conduit à la formation de bactéries osmosensibles, lysées en milieu hypotonique. Il s'agit donc d'un effet bactéricide sur les germes en multiplication.

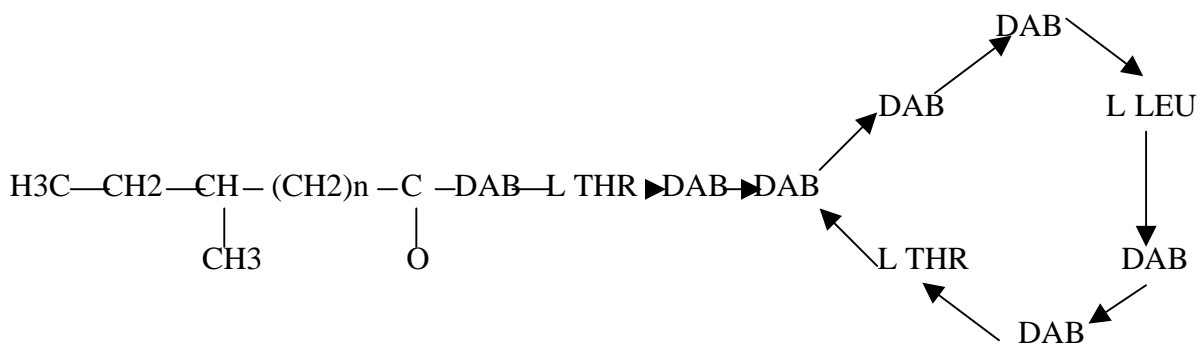
L'inhibition porte sur la synthèse de la muréine. Au stade terminal de la synthèse, les éléments constitutifs de la paroi sont assemblés grâce à une transpeptidase, qui agit sur une chaîne peptidique se terminant par deux molécules de D alanine. Il existe une analogie de configuration spatiale entre ce dipeptide et la pénicilline, ce qui explique l'activité.

L'ampicilline a une activité sur quelques bacilles et coques Gram positifs (2/3 des Gram positifs sensibles à l'amoxicilline). Cette activité est étendue aux germes Gram négatifs en raison de la présence d'un groupement amine qui présente une affinité pour certains sites récepteurs des Gram négatifs et augmente la résistance aux pénicillinases de ce type d'antibiotique.

#### 1.2. La colistine

La colistine est un antibiotique de la famille des polypeptides. C'est un antibiotique naturel produit par un germe du genre *Bacillus*, elle fût isolée en 1950. Elle est composée d'acides aminés réunis pour former un peptide cyclique en fin de chaîne. On rencontre dans sa structure des acides aminés inhabituels, notamment l'acide D-amino-butyrique.

La structure de la colistine est représentée sur la figure 11.



Avec DAB = acide  $\alpha\delta$  diamino butyrique  
et  $\rightarrow$  = liaison amide

Figure 11 : Structure de la colistine

#### a . Caractéristiques de la molécule de colistine

C'est une molécule fortement basique et utilisée sous forme de sulfates. Sa distribution est extracellulaire et cette molécule n'est pas résorbée à travers les muqueuses de part son caractère ionisé à tous les pH de l'organisme.

## b . Stabilité

La colistine est rapidement dégradée en milieu alcalin, mais elle présente une grande stabilité en milieu acide. La forme de sulfate de colistine est plus fréquemment utilisée car c'est la forme la plus stable, notamment que la forme méthane sulfonate sodique.

Il n'existe pas de « polypeptidase » bactérienne capable d'inactiver cette molécule.

## c . Activité antibactérienne

Elle exerce une puissante activité bactéricide par bactériolyse, sur les germes au repos ou en phase de croissance, rapide et complète.

L'action résulte d'une altération fonctionnelle (détersion) de la membrane cytoplasmique des bactéries sensibles, avec perte de leur fonction osmotique et fuite des constituants cellulaires, puis lyse.

Elle agit essentiellement sur les bacilles Gram -, en particulier E. coli, Salmonella, Shigella, ... Elle possède en plus la vertu d'inactiver rapidement les endotoxines bactériennes sécrétées par les Gram -.

Il n'existe pas de résistance plasmidique connue pour cet antibiotique, les résistances chromosomiques sont faibles. Ceci fait l'intérêt de cet antibiotique.

### 1.3. L'association ampicilline-colistine

L'association ampicilline-colistine est de type synergique. Cela permet surtout de renforcer la lutte contre les bactéries Gram -, notamment celles productrices de pénicillinases. Cette association d'antibiotique a une diffusion extracellulaire et est très faiblement résorbée à s 0.0Te lesmiquuases.(Elle us)TJ13009 0 TD00017029786 Tw[nt utiliséedanTe It ta(item)8.9(e) tio

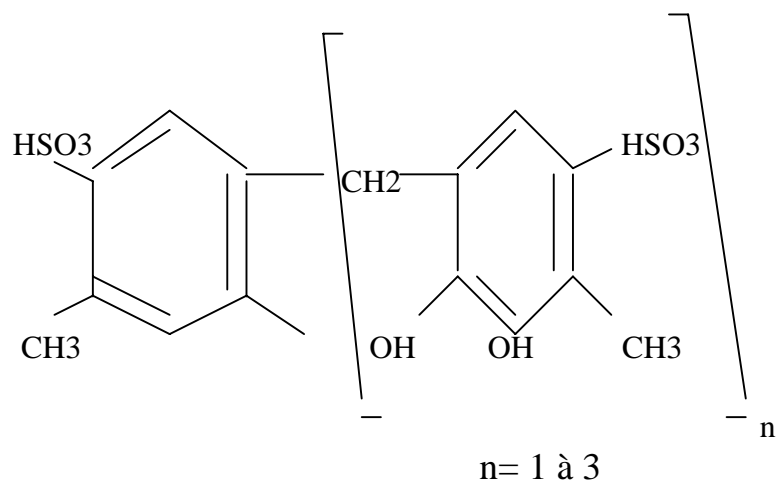


Figure12: Structure de l'acide dihydroxy-diméthyl-diphénylméthane-disulfonique

## 2.2 . Propriétés physico-chimiques

Le principe actif est soluble dans l'eau. C'est une solution colloïdale, chargée électro-négativement, fortement acide : pH<1, même lorsqu'elle est très diluée : une dilution à 4% correspond à un pH de 1,7.

## 2.3 . Pharmacocinétique

Il semble que le principe actif soit lysé en molécules plus petites au cours de son passage dans l'organisme. Les composés finaux seraient des phénols, crésols et dérivés.

## 2.4 . Pharmacodynamie

### - Action antiseptique

Cette propriété est due d'une part à l'acidité, et d'autre part aux deux groupements méthyl-oxybenzol.

Son efficacité a été étudiée sur de nombreuses espèces bactériennes ainsi que sur des levures et sur un protozoaire flagellé : *Trichomonas fœtus*.

**Sensibilité bactérienne** : 85 souches ont été soumises à des solutions de différentes concentrations de principe actif. Parmi ces espèces figuraient de nombreuses espèces bactériennes responsables généralement d'infections génitales : *E. coli*, *Proteus*, *Staphylocoques*, *Streptocoques*, *Pseudomonas*, *Arcanobacterium pyogenes*.

Tous ces germes ont été détruits après action pendant 18 heures d'une solution contenant 0,15 à 1,25 mg/mL de principe actif.

Pour obtenir un effet bactéricide après une application de plus courte durée (1/2 à 2 h), certaines souches nécessitaient des concentrations atteignant 10 à 20 mg/mL (soit une dilution de 2 à 4%).

- Action coagulante et régénératrice des tissus

Il s'agit d'une substance colloïdale de charge électro négative. Pour cette raison, le produit respecte les tissus sains qui sont de même charge, mais réagit avec les tissus altérés qui sont de charge opposée.

Après application sur les muqueuses, on observe donc une déhiscence allant jusqu'à la nécrose de l'épithélium et de la couche subépithéliale, il se forme une démarcation et les tissus malades sont coagulés et éliminés.

A forte concentration (produit utilisé pur), le produit est même kératolytique.

Le produit possède également la propriété de dissoudre et de coaguler le mucus et les sécrétions qui sont éliminés également. Ceci renforce par ailleurs l'effet antiseptique car les pathogènes nichent généralement dans le mucus, qui les protège ainsi de l'action bactéricide des médicaments.

Cette substance possède également la propriété de stimuler la régénération tissulaire.

- Action tonifiante

Le produit possède des propriétés astringentes qui provoquent la contraction des muscles lisses. Après application dans les voies génitales, on observe des contractions vaginales et utérines qui permettent ainsi la vidange de la matrice. Cet effet tonique serait dû à la stimulation du système parasymphatique par l'intermédiaire de l'acétylcholine.

- Effets secondaires

On peut évoquer une répercussion sur la durée du cycle sexuel après administration intra-utérine. Certains auteurs ont noté une modification suivant le moment d'administration : l'application de solution diluée à 4% pendant le prooestrus n'entraînerait aucune variation, mais lors de traitement pendant le métoestrus et l'oestrus, on observerait un raccourcissement du cycle, et l'administration pendant le dioestrus augmenterait la durée du cycle. Cette dernière action serait due à l'irritation de l'endomètre par le médicament, ce qui inhibe la formation et la distribution de la lutéolysine et donc retarde la dégradation du corps jaune. Mais, ces modifications sont passagères et n'empêchent pas la fécondation.

- Tolérance de la muqueuse génitale

L'application intra-utérine d'environ 100 à 200 mL de solution diluée à 2 et 4 % provoque une inflammation et un dessèchement de la muqueuse, se traduisant par une coloration rouge et disparaissant après 24 à 48 heures.

L'examen histologique du vagin et du col de l'utérus ne révèle aucune anomalie, mais l'utérus présente par contre une forte réaction cellulaire : à la dilution de 2%, l'épithélium reste intact ou est l'objet d'une dégénérescence, que l'on observe également avec la dilution de 4% avec parfois même, début de nécrose. On note une infiltration par les lymphocytes et les granulocytes (éosinophiles puis neutrophiles) de la couche subépithéliale, ainsi parfois que de la couche musculaire sous-jacente. L'endomètre est également fortement oedématié.

Mais, cette réaction tissulaire reste dans les limites physiologiques. Elle n'empêche pas la gestation ni la nidation, et peut même être considérée comme un renforcement des mécanismes de défense, améliorant ainsi la résistance à l'infection.

L'emploi de la solution diluée ne provoque par contre aucune modification de l'épithélium de l'oviducte. Le pH vaginal et utérin est abaissé mais il retrouve sa valeur normale après 1 à 2 jours.

- Résidus, temps d'attente

La quantité fixée dans le muscle après administration intra-utérine est d'environ 10% au bout de 4 heures et diminue ensuite jusqu'à 2,6% après 24 heures et 1% après 48 heures.

On peut considérer, d'autre part, que l'élimination par le lait, si elle existe, sera partielle car les résidus sont hydrosolubles et éliminés en grande partie par l'urine.

La nature exacte de ces résidus est mal connue, il s'agirait de phénol, crésols et dérivés. Certes, ces résidus ont une toxicité aiguë non négligeable dans l'espèce humaine mais les teneurs en résidus calculées ne peuvent être considérées comme toxiques.

- Conditions d'utilisation

Pour le traitement des métrites, on utilisera une solution diluée à 2%, soit 20 mL de solution pure additionnée de 980 mL d'eau. La solution peut être utilisée après instillation d'antibiotiques.

Selon la taille de l'utérus, on injectera 100 à 200 mL de solution à 2% préalablement tiédie.

- Essais cliniques

Les essais cliniques concernant cette spécialité sont anciens. Schulz et Aehnelt (1971) ont étudié l'effet de l'instillation intra-utérine de la spécialité sur la muqueuse utérine par des prélèvements histologiques et ont cherché la concentration optimale. Ils ont conclu que l'effet du Lotagen<sup>®</sup> reposait sur un curetage chimique qui se manifeste par une déhiscence jusqu'à la nécrose de l'épithélium et du stroma superficiels. Il s'en suit une phase de désunion avec réparation. Ainsi, les constatations cliniques ont prouvé que la solution ne causait pas de dommage. Ils ont également conclu que la concentration optimale à utiliser était une dilution de la solution à 4%.

Schmidt (1971) a étudié 151 vaches avec un trouble de la fécondité : elles avaient été inséminées deux fois sans résultat. Certaines ont reçu une injection intra-utérine à 4%, d'autres à 8% et un lot témoin n'a pas reçu de traitement. Dans le lot traité avec une solution diluée à 4%, 85,5% des vaches étaient pleines lors du contrôle 10 semaines plus tard. Dans le lot traité avec une solution à 8% : 69,3% étaient pleines et dans le lot témoin, 50% étaient pleines. La différence entre les lots traités et témoin est significative, l'irritation locale n'a pas causé de problème.



**DEUXIEME PARTIE : ETUDE  
PERSONNELLE**





# CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

Le suivi de troupeau permet une détection rapide des cas de métrites post-puerpérales, par la réalisation de visites systématiques environ 30 jours après vêlage. La sensibilité aux différents antibiotiques des germes incriminés dans cette pathologie n'est pas toujours déterminée avec précision. Il est donc intéressant d'établir un protocole de traitement comparant un antibiotique disponible sur le marché et un antiseptique.

Ainsi, notre but était de déterminer s'il existait une différence d'efficacité entre l'utilisation des associations ampicilline-colistine-PGF2 $\alpha$  et acide dihydroxy-diméthyl-diphénylméthane-disulfonique-PGF2 $\alpha$  dans le traitement des métrites post-puerpérales.

## A . CHOIX DES ANIMAUX

L'essai regroupait 145 animaux issus de 44 élevages du Pas de Calais. Ces élevages ont été suivis par le même vétérinaire dans le cadre d'un suivi de troupeau. Les caractéristiques suivantes devaient être requises pour l'admission dans les lots.

### 1 . Critères d'inclusion

Les animaux inclus dans l'essai étaient des vaches laitières de race Prim'Holstein. Elles étaient incluses dans l'essai quel que soit leur numéro de lactation et indépendamment du critère primipare / multipare.

Les métrites post-puerpérales étaient diagnostiquées entre 21 et 60 jours après vêlage lors de la première visite après le vêlage. Pour le diagnostic de métrite, la glaire cervicale était systématiquement observée pour rechercher l'éventuelle présence de pus. Sa présence, quel que soit son aspect, indiquait que l'animal était atteint de métrite. Lors de cette visite, une palpation transrectale était également réalisée afin d'estimer le diamètre des cornes utérines ainsi que de rechercher la présence d'une lumière utérine.

Les vaches étaient suivies dans le cadre d'un suivi de reproduction et le diagnostic de métrite était toujours établi par le même vétérinaire.

### 2 . Critères d'exclusion

Les vaches ayant présenté une lésion cervicale ou vaginale au moment du vêlage étaient écartées du protocole de traitement. Cette sélection était opérée d'après les commémoratifs donnés par l'éleveur et par le diagnostic du praticien lors de l'examen clinique (exploration rectale et vaginale) qu'il réalisait sur les animaux.

Etaient également exclues les vaches saines lors de la première visite après vêlage et pour lesquelles un diagnostic de métrite était posé par la suite, même si le diagnostic était réalisé dans l'intervalle de 21 à 60 jours.

## **B . PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

### **1 . Constitution des lots**

Dans le cadre du suivi de reproduction, les vaches étaient systématiquement présentées à la première visite dans les trois semaines à un mois post-partum. Le diagnostic de métrite a été établi par observation de la glaire cervicale recueillie sur un gant lors de palpation vaginale après nettoyage de la région vulvaire. Une palpation transrectale était associée afin d'évaluer le diamètre des cornes utérines et de rechercher la présence d'une lumière.

Une note de gravité a été attribuée en fonction des observations réalisées : la note 1 a été attribuée lorsque l'on pouvait observer des flocons ou des flammèches de pus dans la glaire, la note 2 lorsque l'écoulement était mucopurulent et la note 3 lorsque l'écoulement était purulent. Le critère de la taille de l'utérus et de la présence d'une lumière a été pris en compte pour l'attribution de la note de gravité mais n'a pas fait l'objet d'une classification dans le cadre du diagnostic mais si l'utérus était très distendu ou si une lumière était clairement perceptible, la note de gravité était augmentée.

Le traitement consistait en une administration intra-utérine soit d'un antibiotique : l'association ampicilline-colistine (METRIJECTYL ®) soit d'un antiseptique : l'acide dihydroxy-diméthyl-diphénylméthane-disulfonique (LOTAGEN ®) dilué à 2%. L'inclusion des animaux dans les lots a été réalisée au hasard. Les animaux inclus dans le protocole ont été inclus successivement dans un lot puis dans l'autre au sein de chaque élevage en tirant au hasard le lot de destination du premier animal malade. Une injection par voie intramusculaire de PGF2 $\alpha$  (500  $\mu$ g de cloprosténol : ESTRUMATE ®) était associée le jour du traitement.

Ainsi, nous avons 2 lots d'animaux, répartis au hasard dans chaque lot :

**Lot AS+PG** : administration intra-utérine de 100 mL de Lotagen ® dilué à 2% (50 mL dans chaque corne) et injection intramusculaire de 2 mL d'Estrumate ® le jour du diagnostic de métrite.

**Lot AB+PG** : administration intra-utérine de 20 mL de Métrijectyl ® et injection intramusculaire de 2 mL d'Estrumate ® le jour du diagnostic de métrite.

### **2 . Critères de suivi et de jugement des animaux**

Le suivi des animaux était réalisé de la même façon dans les deux groupes.

Les vaches traitées étaient systématiquement notées à revoir lors de la visite suivante (généralement un mois après) sur la feuille de suivi remise à l'éleveur.

La visite de contrôle s'effectuait en général trois à six semaines après la première visite. A ce moment l'aspect de la glaire cervicale était à nouveau jugé selon la même méthodologie que lors de l'examen initial. Si la glaire était absente ou translucide, sans flocons de pus, le traitement était considéré comme efficace. Si du pus persistait, quel que soit sa forme, il s'agissait d'un échec au traitement. Dans ce cas, la vache recevait une nouvelle administration intra-utérine, avec l'un ou l'autre traitement au hasard, indépendamment du premier traitement reçu, associée à une injection intramusculaire de prostaglandines.

Si, lors d'une visite ultérieure à la visite de contrôle où le traitement avait été jugé efficace, du pus était à nouveau trouvé dans la glaire cervicale, nous considérons qu'il s'agissait d'un cas de rechute, considéré alors, dans le cadre de notre essai, comme un échec au traitement.

L'insémination était conseillée sur la chaleur suivant le contrôle favorable de l'animal. Par la suite, un diagnostic de gestation était réalisé, soit à 35 jours par échographie, soit à 8 semaines par palpation transrectale, soit par dosage de la PSPB selon les élevages.

Ces données vont nous permettre de comparer l'efficacité des deux traitements, jugée par la présence de pus dans les glaires cervicales entre trois et six semaines après le traitement, par l'intervalle vêlage-première insémination artificielle, par l'intervalle vêlage-insémination fécondante, par le taux de gestation et par le taux de réforme.

## **C . DONNEES RECUEILLIES**

Dans chaque élevage, le vétérinaire a conseillé d'élaborer une feuille de suivi sur laquelle les vaches ont été mentionnées au fur et à mesure des vêlages. Cette feuille permettait de suivre les paramètres de reproduction de l'animal tout au long de l'année et de détecter rapidement toute anomalie dans les cycles de reproduction au niveau du troupeau.

### **1 . Mode de recueil des données**

Chaque élevage avait une fiche sur laquelle étaient regroupées les données le concernant, chaque animal avait également une fiche sur laquelle étaient notées les données le concernant.

Le vétérinaire, lors de sa visite, notait l'élevage concerné, le numéro de la vache, le traitement administré et la date de réalisation du traitement, la gravité de la métrite (notée de 1 à 3), la difficulté de vêlage : la note 1 était attribuée quand la vache avait vêlé seule, la note 2 lorsqu'il y avait eu une aide facile, et la note 3 lors d'extraction difficile ou de césarienne. Il attribuait également une note d'état corporel pour l'animal traité. Lors de la visite suivante, le vétérinaire s'assurait de la réussite du traitement et notait ses conclusions.

Les autres paramètres ont été recueillis environ quatre mois après le traitement lors de la visite réalisée dans tous les élevages ayant participé à l'étude.

### **2 . Paramètres d'élevage**

Pour chaque élevage, il a été noté, le nombre de vaches en lactation, le quota laitier, la production laitière moyenne, la surface fourragère principale, le type d'élevage (purement laitier ou polyculture-élevage), le nombre de personnes s'occupant des vaches, la note d'état moyenne 2 mois post-partum (moyenne calculée sur 10 vaches du troupeau), l'intervalle vêlage-première insémination moyen sur le troupeau, ainsi que l'intervalle vêlage-insémination fécondante moyen, intervalles calculés pour la campagne 2002-2003 grâce aux données recueillies sur le classeur d'insémination.

### **3 . Paramètres individuels**

- L'élevage d'origine et l'animal étaient identifiés par un numéro.
- Les dates du traitement, du vêlage, de la première insémination et de l'insémination fécondante ont été relevées.
- Par ailleurs, le traitement reçu, le rang de vêlage, la difficulté de vêlage, la note d'état le jour du traitement, le taux protéique au traitement, la gravité de la métrite, la cyclicité le jour du traitement (mise en évidence par la présence d'un corps jaune à la palpation transrectale), le nombre d'inséminations, l'efficacité du traitement, la gestation et l'éventuelle mise en réforme ont été notés.

## **D . TRAITEMENT DES DONNEES**

### **1 . Outils utilisés**

Deux tableaux correspondant aux variables d'élevage et aux variables individuelles ont été saisis sur informatique puis ont été mis en forme afin de pouvoir être utilisés dans notre étude statistique.

L'analyse statistique effectuée fut dans un premier temps univariée puis multivariée.

L'analyse univariée a permis dans un premier temps de tester l'effet traitement sur les différentes variables réponses à savoir pourcentage de guérison, IVIA1, IVIAf, nombre d'IA, taux de gestation et taux de réforme.

Les tests suivants ont permis leur analyse :

- Test du Chi2 pour les variables qualitatives (test de Fischer quand l'effectif n'était pas assez important),
- Test t de Student pour comparer les moyennes des variables quantitatives.

Les analyses ont été réalisées grâce à l'utilisation du tableur Microsoft Excel et à l'aide du logiciel SAS (SAS, 1992).

Les associations entre les variables explicatives et les variables expliquées ont été testées suivant les même modalités.

Dans l'analyse multivariée, nous avons choisi de ne développer que le taux de gestation.

L'analyse multivariée a fait appel à des modèles linéaires pour les variables expliquées quantitatives (IVIA1, IVIAf, nombre d'IA...) et à des modèles de régression logistique pour les variables expliquées qualitatives (guérison, taux de gestation...). Toutes les variables significatives au seuil de 10% à l'issue de l'analyse univariée ont été introduites dans les modèles. Les modèles ont ensuite été simplifiés pour ne garder que l'effet traitement (forcé dans tous les modèles) et les effets significatifs au seuil de 5%.

Les résultats sont présentés sous la forme moyenne +/- écart-type pour les variables quantitatives et pourcentage observé accompagné de l'odds ratio (dans l'analyse multivariée) pour les variables qualitatives.

## 2 . Gestion des données

Nous allons présenter les données qui ont été utilisées pour l'étude statistique.

### 2.1. Variables d'élevage

Les variables décrivant les élevages sont présentées au tableau 4.

Tableau 4 : Variables descriptives des élevages relevées au cours du suivi

Variable	Code / unité	Type de variable
Nombre de vaches en lactation	nombre	QT*
Quota	litres	QT*
Production laitière moyenne par vache	litres	QT*
Surface fourragère principale	hectares	QT*
Type d'élevage	1= purement laitier 2= polyculture-élevage	QL*
Nombre de personnes s'occupant des vaches	nombre	QT*
Note d'état 2 mois post-partum (moyenne sur 10 vaches)	note	QT*
IVIA1* moyen pour le troupeau	jours	QT*
IVIAf* moyen pour le troupeau	jours	QT*

\* : QT : quantitative, QL : qualitative, IVIA1 : intervalle vêlage-première insémination, IVIAf : intervalle vêlage-insémination fécondante.

### 2.2. Variables individuelles

L'ensemble des variables individuelles ainsi que leur type (qualitative ou quantitative) sont regroupées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Variables individuelles utilisées dans l'étude statistique

Variable	Code / unité	Type de variable
Elevage	1 à 44	QL*
Traitement	1 ou 2	QL*
Intervalle vêlage-traitement	jours	QT*
Rang de vêlage	nombre	QT*
Difficulté de vêlage	1 : vêlage seule 2 : intervention facile 3 : intervention difficile	QL*
Note d'état le jour du traitement	nombre	QT*
Taux protéique (TP) le jour du traitement	nombre	QT*
Gravité de la métrite	1=flocons de pus 2=écoulement mucopurulent 3=écoulement purulent	QL*
Corps jaune le jour du traitement	1=présence 2=absence	QL*
Efficacité du traitement	1=guérison 2=non guérison ou rechute	QL*
Réforme	1=cause infertilité 2=cause autre 3=non réformée	QL*
IVIA1*	jours	QT*
IVIAf*	jours	QT*
Nombre d'IA*	nombre	QT*

\* : QT : quantitative, QL : qualitative, IVIA1 : intervalle vêlage-première insémination, IVIAf : intervalle vêlage-insémination fécondante, IA : insémination artificielle

### 2.3. Mise en classes des variables

Certaines variables ont été mises en classes pour l'exploitation des données comme le montre le tableau 6 :

- L'intervalle vêlage-traitement (IVT) a été mis en classes de deux façons différentes : la classe 1 correspond à une date limite de 45 jours, date communément reconnue pour le contrôle d'involution utérine ; la classe 2 est davantage adaptée à notre étude pour des raisons d'effectif, la date butoir est alors de 30 jours.
- Le rang de vêlage a été mis en classe pour distinguer les primipares des multipares.
- La difficulté de vêlage a été mise en classe afin de séparer vêlage facile et difficile ; ainsi, les vêlages classés 1, plutôt faciles correspondent aux classes 1 et 2 de départ et les vêlages difficiles, classés 2, correspondent aux vêlages classés 3 au départ.
- La note d'état corporel a été séparée en deux groupes, en fonction de la note d'état habituellement recommandée lors de la mise à la reproduction qui est de 2,5.
- L'intervalle vêlage-1<sup>ère</sup> IA a été mis en classe de la façon suivante : inférieur ou égal à 90 jours, supérieur à 90 jours, 90 jours étant un objectif à ne pas dépasser pour la première insémination.
- L'intervalle vêlage-insémination fécondante a été de la même façon mis en classe avec comme limite 120 jours.

- La réforme a été mise en classes afin de séparer les vaches réformées des non réformées indépendamment de la cause de réforme.

Tableau 6 : Variables ini





# CHAPITRE II : RESULTATS

## A . DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON

### 1 . Variables d'élevage

Cinq variables quantitatives d'élevage ont été reprises dans le tableau 7. Le type d'élevage n'a pas été pris en compte car tous les élevages sauf un étaient de type polyculture-élevage.

Tableau 7 : Caractéristiques des variables quantitatives d'élevage

Variable	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
Nombre de vaches	41	12	70	15
Surface fourragère principale (ha)	38	8	100	18
Quota (litres)	274885	76760	548000	111491
Production moyenne par vache (litres)	7478	5060	10000	1181
Nombre de personnes s'occupant des vaches	1,68	1	3	0,56

La répartition des notes d'état moyennes 2 mois post-partum par élevage a été reprise sur la figure 13.

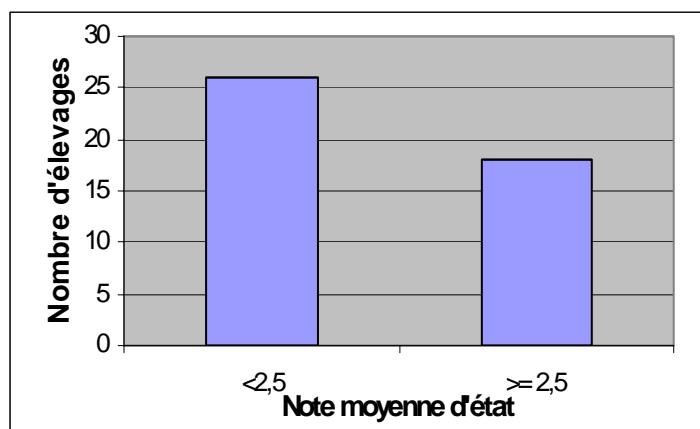


Figure 13 : Répartition des élevages en fonction de la note moyenne d'état

Cette figure montre un nombre plus important d'élevages pour lesquels les vaches avaient un état d'embonpoint inférieur à 2.5.

L'intervalle vêlage-première insémination moyen pour l'ensemble des troupeaux de l'étude était de 86.9 +/- 13.25 jours.

L'intervalle vêlage-insémination fécondante moyen était de 110.4 +/- 15.4 jours.

## 2 . Variables individuelles

### 2.1. Variables qualitatives

Le tableau 8 représente la fréquence des différentes variables qualitatives individuelles dans l'échantillon.

Tableau 8 : Description des variables qualitatives individuelles

<b>Variable</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Fréquence</b>
Traitement reçu: lot AS+PG	91	62,8%
lot AB+PG	54	37,2%
Parité : Primipares	71	49,0%
Multipares	74	51,0%
Difficulté de vêlage : vêlage seule	76	52,4%
intervention facile	30	20,7%
intervention difficile	39	26,9%
Difficulté de vêlage en classes : vêlage facile	106	73,1%
vêlage difficile	39	26,9%
Gravité de la métrite : flocons de pus	31	21,4%
écoulement mucopurulent	68	46,9%
écoulement purulent	46	31,7%
Corps jaune : présent	140	96,6%
absent	5	3,5%
Note d'état : 1	1	0,7%
1,5	11	7,6%
2	52	35,9%
2,5	48	33,1%
3	33	22,8%
Note d'état en classes : <2,5	64	44,1%
≥2,5	81	55,9%

On peut remarquer que la répartition entre les deux lots de traitement n'était pas équivalente mais ceci est lié à un problème d'approvisionnement d'une des spécialités au cours de l'essai. On note que la grande majorité des vaches présentaient un corps jaune au moment du traitement.

### 2.2. Variables quantitatives

Tableau 9 : Description des variables quantitatives

Variable	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
TP* au traitement	29,9	22	37,8	3,0
Intervalle vêlage-traitement	34,7	14	85	17,3

\*TP : taux protéique

On remarque que le TP était de 29,9 +/- 3,0 et que l'intervalle vêlage-traitement était de 34.7 +/- 17.3 jours.

## B. PRESENTATION DES RESULTATS

### 1. Comparaison des lots

La comparaison des variables qualitatives selon les lots est présentée dans le tableau 10.

Tableau 10 : Relation entre les lots et les variables qualitatives.

Variables	Fréquence lot AS+PG	Fréquence lot AB+PG	p
Parité : primipares multipares	48%	50%	0,848
	52%	50%	
Difficulté de vêlage en classes : facile difficile	57%	80%	0,011
	43%	20%	
Gravité : flocons de pus écoulement mucopurulent écoulement purulent	21%	22%	0,291
	43%	54%	
	36%	24%	
Corps jaune : présent absent	96%	98%	0,651
	4%	2%	
Etat corporel : <2,5 ≥2,5	34%	61%	0,001
	66%	39%	
Intervalle vêlage-traitement en classes 1 : ≤45 jours >45jours	77%	70%	0,382
	23%	30%	
Intervalle vêlage-traitement en classes 2 : ≤30 jours >30jours	57%	52%	0,536
	43%	48%	

Le tableau 10 montre une différence significative entre les 2 lots pour la difficulté de vêlage : le lot AS+PG comptait moins de vêlages faciles que le lot AB+PG. Il existait également une différence significative entre les 2 lots pour la note d'état corporel : il y avait plus de vaches grasses dans le lot AS+PG.

La comparaison des variables quantitatives entre les 2 lots est présentée dans le tableau 11.

Tableau 11 : Relation entre les lots et les variables quantitatives

Variables	Moyenne +/- écart-type		p
	Lot AS+PG	Lot AB+PG	
TP au traitement	30,4+/-3,1	29,2+/-2,5	0,019
Intervalle vêlage-traitement	33,8+/-17,3	36,1+/-17,2	0,433

Le taux protéique était significativement plus élevé dans le lot AS+PG.

## 2 . Résultats globaux

L'intervalle vêlage-première insémination moyen pour les vaches traitées dans notre essai était de 96.3 +/- 30.7 jours. Ce résultat cache des différences importantes puisque l'intervalle vêlage-première IA variait de 38 à 224 jours.

L'intervalle vêlage-insémination fécondante moyen pour les vaches traitées était de 125.5+/- 46.0 jours, mais cache également de grandes disparités puisque l'IVIAf variait entre 38 et 224 jours.

Sur 145 vaches traitées dans le cadre de notre essai, 106 étaient gestantes soit 73%, parmi les vaches gestantes 78% des vaches gestantes ont eu seulement une ou deux inséminations.

Sur les 145 vaches de notre essai, 29 ont été réformées (soit 20%) et 10 vaches (soit 7%) ont été réformées pour infertilité.

En ce qui concerne le nombre d'inséminations, 24 vaches (soit 17%) n'ont pas été inséminées dans les quatre mois après le traitement, 88 vaches ont eu une ou deux inséminations (soit 61%) et 33 vaches ont eu 3 inséminations ou plus (soit 23%).

## 3 . Analyse univariée

### 3.1. Guérison clinique

Les résultats des observations faites sur ce critère sont résumées dans le tableau 12. Les rechutes après le traitement sont ici considérées comme des échecs au traitement.

Tableau 12 : Répartition des guérisons en fonction du lot

Lot	Effectif	Nombre de guérisons	Fréquence de guérison	p
AS+PG	91	86	95%	0,412
AB+PG	54	53	98%	

La comparaison de la guérison clinique révèle que les 2 lots n'ont pas été significativement différents ( $p = 0,412$ ).

### 3.2. Taux de gestation

Nous nous sommes ensuite intéressés au taux de gestation en fonction du traitement (tableau 13).

Tableau 13 : Comparaison des taux de gestation en fonction du traitement.

<b>Lot</b>	<b>Effectif</b>	<b>Nombre de vaches gestantes</b>	<b>Taux de gestation</b>	<b>p</b>
AS+PG	91	66	73%	0,839
AB+PG	54	40	74%	

L'étude statistique n'a pas montré de différence significative pour le taux de gestation entre les 2 traitements ( $p = 0,839$ ).

### 3.3. Intervalle vêlage-insémination fécondante

L'intervalle vêlage-insémination fécondante moyen pour chaque lot est décrit dans le tableau 14.

Tableau 14 : Intervalle vêlage insémination fécondante moyen en fonction du traitement.

<b>Lot</b>	<b>Intervalle vêlage-IAf moyen (jours)</b>	<b>Ecart-type</b>	<b>p</b>
AS+PG	118,7	44,9	<0,05
AB+PG	137,0	46,0	

La comparaison de l'intervalle moyen vêlage insémination fécondante entre les deux traitements a mis en évidence que l'intervalle moyen du lot AS+PG était inférieur à celui du lot AB+PG ( $p = 0,047$ ). Les vaches du lot AS+PG étaient fécondées en moyenne 18 jours avant les vaches du lot AB+PG.

### 3.4. Intervalle vêlage-première insémination

L'intervalle vêlage-première insémination pour les lots 1 et 2 est repris dans le tableau 15.

Tableau 15 : Intervalle vêlage-première insémination moyen en fonction du traitement.

<b>Lot</b>	<b>Intervalle vêlage-IA1 moyen (jours)</b>	<b>Ecart-type</b>	<b>p</b>
AS+PG	95,3	32,2	0,650
AB+PG	97,9	26,6	

La comparaison des intervalles moyen entre vêlage et première insémination pour les deux lots n'a pas montré de différence significative ( $p = 0,650$ ). La différence concernant les intervalles vêlage-insémination fécondante notée ci-dessus n'était donc pas liée à une plus grande précocité du lot AS+PG pour l'insémination.

### 3.5. Nombre d'inséminations

Le nombre d'inséminations a été mis en classes (aucune, une ou deux, trois ou plus) et la répartition des animaux entre les différentes classes a été comparée en fonction du traitement reçu comme décrit dans le tableau 16.

Tableau 16 : Comparaison du nombre d'inséminations en fonction du traitement

<b>Lot</b>	<b>Effectif</b>	<b>Vaches non inséminées</b>	<b>Vaches à 1 ou 2 IA</b>	<b>Vaches à 3 IA ou+</b>	<b>p</b>
AS+PG	91	19%	64%	18%	0,141
AB+PG	54	13%	56%	31%	

L'analyse statistique n'a pas montré de différence significative entre les lots pour le nombre d'inséminations artificielles mis en classe ( $p = 0,141$ ).

Le nombre moyen d'inséminations en fonction du lot était significativement différent ( $p = 0,024$ ) avec dans le lot AS+PG un nombre moyen d'inséminations de 1.5 +/- 1.2 et pour le lot AB+PG : 2.0 +/- 1.3 IA mais cette donnée a été écartée car elle était biaisée par les vaches réformées qui soit n'ont pas été inséminées (même si elles étaient réformées pour une cause autre que l'infertilité), soit ont été inséminées de nombreuses fois.

Si on exclut les vaches non inséminées, on note une différence significative ( $p = 0,0003$ ) entre les vaches gestantes et les non gestantes puisque 78% des vaches gestantes ont eu une ou deux inséminations alors que chez les vaches non gestantes, 67% ont eu 3 inséminations ou plus.

De plus, le nombre moyen d'inséminations dans le groupe des vaches gestantes était inférieur ( $p = 0,0140$ ) avec un nombre d'inséminations moyen de 1.9 +/- 1.2 pour les vaches gestantes contre 2.7 +/- 0.9 inséminations pour le groupe des vaches non gestantes.

Enfin, on peut noter que parmi les vaches gestantes, 51% n'ont eu qu'une insémination.

### 3.6. Taux de réforme

Le taux de réforme pour chaque traitement est présenté dans le tableau 17.

Tableau 17 : Comparaison du taux de réforme en fonction du traitement.

<b>Lot</b>	<b>Effectif</b>	<b>Nombre de vaches réformées</b>	<b>Taux de réforme</b>	<b>p</b>
AS+PG	91	18	20%	1
AB+PG	54	11	20%	

Le taux de réforme était identique quel que soit le traitement. Il n'y avait pas de différence significative entre les réformes pour infertilité et les réformes pour cause autre ( $p=1$ ).

D'autre part, en ce qui concerne la réforme, les vaches gestantes étaient significativement moins réformées que les vaches non gestantes ( $p < 0.0001$ ) avec 100% de vaches non réformées pour le groupe des vaches gestantes contre 26% de vaches non réformées pour le groupe des vaches non gestantes.

#### 4 . Analyse multivariée

Nous avons choisi de ne développer que le taux de gestation dans l'analyse multivariée car, tout d'abord, ce qui compte avant tout pour l'éleveur, c'est que ses vaches soient gestantes, de plus, nous avons préféré n'étudier qu'une seule variable de façon complète plutôt que plusieurs variables de façon superficielle.

Les relations entre les variables explicatives et la variable expliquée, ici le taux de gestation, ont été testés.

Trois facteurs différaient selon les lots : il s'agissait du TP au traitement (qui a été mis en classes pour l'analyse multivariée), de la difficulté de vêlage et de l'état corporel au traitement. Ils ont donc été introduits dans les modèles pour corriger l'effet traitement.

Les variables explicatives introduites dans les modèles sont reprises dans le tableau 18.

Tableau 18 : Variables explicatives introduites dans le modèle

<b>Variables</b>	<b>p</b>
Traitement	0,839
Parité en classe	0,476
Difficulté de vêlage en classe	0,289
Etat corporel en classe	0,293
Gravité de la métrite	0,115
Présence d'un corps jaune	0,121
TP en classe	0,056
Intervalle vêlage-traitement	0,945

Dans nos deux modèles, afin d'étudier les facteurs de variation du taux de gestation, tous les paramètres pour lesquels p était inférieur à 0,3 après l'analyse univariée ont été conservés ainsi que les trois paramètres qui différencient les lots. Au fur et à mesure qu'avancait l'analyse multivariée, nous avons enlevé les paramètres non significatifs (sauf le traitement) pour affiner l'analyse.

Le premier modèle que nous avons retenu est repris dans le tableau 19.

Tableau 19 : Facteurs de variation du taux de gestation, analyse multivariée, modèle 1.

Variable		n	% gestantes	Odds Ratio	Intervalle de confiance de l'OR*	P
Traitement	AB+PG	54	74	1		0.565
	AS+PG	91	73	1.272	0.561 – 2.885	
Corps Jaune	Non	5	40	1		0.045
	Oui	140	74.3	7.056	1.043 – 47.760	
Gravité	2	46	63	1		0.021
	1	99	77.8	2.62	1.158 – 5.929	
TP* en classe	>30.0	63	65.1	1		0.031
	≤30.0	82	79.3	2.386	1.084 – 5.254	

\* : TP : taux protéique, OR : odds ratio.

Quand l'Odds Ratio (OR) est inférieur à 1, cela signifie que la vache a moins de chances d'être gestante, quand il est supérieur à 1, elle a plus de chances d'être gestante et quand il est égal à 1, elle a autant de chances d'être gestante.

Nous avons pu noter que le pourcentage de chances que la vache soit gestante ne dépendait pas du traitement reçu.

Par contre, les trois autres facteurs retenus à la fin de ce modèle ont une influence significative sur le taux de gestation.

Ainsi, nous avons remarqué que la vache avait plus de chances d'être gestante si la métrite n'était pas grave que si elle était grave (OR = 2.620, p=0.021).

D'autre part, nous avons noté que le pourcentage de chances que la vache soit gestante était plus élevé si le TP au traitement était inférieur ou égal à 30.0 que s'il était supérieur (OR = 2.386, p= 0.031).

Enfin, le pourcentage de chances que la vache soit gestante est plus élevé quand elle présentait un corps jaune le jour du traitement (OR = 7.056, p=0.045).

Cependant, étant donné le faible nombre d'animaux ne présentant pas de corps jaune au traitement, nous craignons que ce paramètre ne biaise le modèle, c'est pourquoi nous avons réalisé un deuxième modèle en éliminant cette fois la variable corps jaune. Ce modèle est illustré par le tableau 20.



Tableau 20 :Facteurs de variation du taux de gestation, analyse multivariée, modèle 2.

Variable		n	% gestantes	Odds Ratio	Intervalle de confiance de l'OR*	p
Traitement	AB+PG	54	74.0	1		0.707
	AS+PG	91	73.0	1.167	0.523 – 2.604	

différence sur le taux de gestation en fonction de la gravité de la métrite quand le TP était inférieur ou égal à 30.0 ( $p=0.912$ ).

**Conclusion :**

Ces résultats ont permis de mettre en évidence une différence significative entre les deux traitements dans cet échantillon. Ainsi, l'utilisation de l'antiseptique Lotagen® en association avec les prostaglandines a permis d'obtenir une meilleure fécondité après traitement des vaches atteintes de métrite que le traitement associant antibiotique (Métrijectyl®) et prostaglandines : l'intervalle moyen vêlage-insémination fécondante est plus court de 18 jours.

Par ailleurs, une gravité de métrite supérieure ainsi qu'un TP supérieur entraînent une diminution du taux de gestation. Ces deux facteurs sont par ailleurs liés puisqu'une diminution du taux de gestation est notée quand la métrite est plus grave mais seulement quand le TP est supérieur à 30.0.

Ces résultats vont faire l'objet d'une discussion dans le chapitre suivant.

# CHAPITRE III : DISCUSSION

## A . METHODOLOGIE

### 1 . Informations recueillies

Toutes les informations recueillies n'ont pu être exploitées. En effet, étant donné le nombre restreint de cas inclus dans chaque lot, les variables d'élevage n'ont pu être utilisées. Leur utilisation aurait nécessité de créer des classes au sein de chaque lot, ce qui aurait conduit à comparer de très petits effectifs.

Néanmoins, les élevages retenus pour notre étude reflètent relativement bien la situation des élevages de la région avec globalement un bon niveau technique mais cependant, certaines disparités persistent avec d'un côté des éleveurs très techniques, et de l'autre, des éleveurs qui gèrent mal leur troupeau. Ainsi, dans la majorité des élevages, les vaches présentaient une note d'état inférieure à 2,5 deux mois post-partum, ce qui est un peu juste à cette période de leur cycle de reproduction. D'autre part, l'intervalle vêlage-première insémination moyen des élevages était de 86,9 +/- 13.25 jours ; on reste dans les objectifs classiquement admis (IVIA1 < 90 jours) pour la moyenne, ce qui est donc correct mais ceci signifie que certains élevages avaient un IVIA1 bien supérieur, le maximum étant dans le cadre de notre étude de 126 jours : ceci montre un problème dans la gestion du troupeau et semble difficilement compatible avec les contraintes économiques actuelles. Les conclusions sont les mêmes en ce qui concerne l'intervalle vêlage-insémination fécondante puisque la moyenne était de 110,4 +/- 15,4 jours (objectif : IVIAf < 120 jours) mais le maximum observé ici était de 164 jours.

Nous avons pu, d'autre part, noter que parmi les vaches atteintes de métrite dans notre essai, 49% étaient des primipares or, normalement, les primipares représentent seulement un tiers du troupeau, elles étaient donc ici surreprésentées, cela est dû au fait qu'elles présentent plus de métrites, ce qui est normal si on s'intéresse à une population d'animaux malades ; de plus, dans le cadre de notre essai, nous avons noté que les vaches atteintes de métrite avaient eu dans 73% des cas un vêlage facile or il est couramment admis que les métrites suivent souvent les vêlages difficiles. Ces deux observations laissent à penser que d'autres phénomènes sont impliqués dans l'apparition des métrites avec notamment les rétentions placentaires, les maladies métaboliques,... données non exploitées dans le cadre de notre essai.

Certaines données étaient manquantes notamment le taux protéique pour les exploitations qui n'étaient pas au contrôle laitier, l'intervalle vêlage-insémination fécondante pour les éleveurs utilisant un taureau, les éventuels autres traitements reçus pas toujours notifiés par les éleveurs.

Cependant, les éleveurs ayant choisi de réaliser un suivi de troupeau sont globalement sérieux, ce qui peut expliquer en partie le bon taux de guérison, de gestation, l'intervalle vêlage-insémination fécondante correct.

Mais le traitement envisagé ici ne vise que la guérison de la métrite, tous les autres problèmes de fécondité (anoestrus, suboestrus, ...) ont éventuellement pu être traités ensuite.

## **2 . Attribution du traitement**

Il s'agit d'une étude de terrain réalisée dans le cadre d'une clientèle vétérinaire, l'échantillonnage n'est donc pas forcément parfait mais il fallait trouver un compromis entre les exigences d'un essai clinique et sa faisabilité sur le terrain. Nous nous sommes donc efforcés de répartir les animaux au hasard dans chacun des lots (sauf lors de rupture de stock pour un des deux traitements).

Nous avons donc constaté que les lots étaient différents pour les variables difficulté de vêlage, état corporel et TP au traitement. Il semble que les vêlages difficiles soient plus souvent suivis de métrite (Thibier et Steffan, 1985), l'état corporel intervenant ici par le fait que les vaches grasses présentent plus de difficultés de vêlage (Pouillaude, 1992). Cependant, dans le lot AS+PG, le TP était significativement plus élevé et l'IVIAf est significativement plus court ; ceci est peut être à relier à un état d'engraissement supérieur et donc à un déficit énergétique et protéique moindre à ce moment critique en terme d'équilibre alimentaire qu'est le pic de lactation.

La grande majorité des vaches incluses dans l'essai présentaient un corps jaune le jour du traitement, elles sont bien réparties dans les deux lots. Ce facteur est connu pour être de bon pronostic. Cependant, nous pensons qu'il faudrait davantage utiliser le terme d'ovaires non lisses puisque la perception d'un corps jaune par voie transrectale est entachée d'erreur dans 30% des cas.

Les deux lots ne sont donc pas comparables, et cela peut interférer sur les résultats.

## **3 . Critères d'inclusion et d'exclusion**

Certains animaux ne satisfaisant pas totalement les critères d'inclusion ont néanmoins été introduits dans l'essai. Un certain nombre de vaches ne satisfont pas à l'intervalle vêlage-traitement [21 – 60] jours fixé initialement lors de l'élaboration du protocole. Une fourchette plus large de [14 – 85] jours a été tolérée. La borne inférieure a été élargie en tenant compte de la définition d'une métrite post-puerpérale, c'est à dire survenant plus de 14 jours après le vêlage (Mialot et Chastant, 2001). Les vaches pour lesquelles le diagnostic de métrite a été réalisé plus de 60 jours après le vêlage n'ont été admises que s'il s'agissait de leur premier contrôle depuis le vêlage, l'éleveur ayant pu les oublier lors de la visite précédente ou l'éleveur pouvait avoir raté un mois de contrôle pour des raisons diverses (travaux dans les champs, vacances, ...).

L'intervalle vêlage-traitement moyen était ici de 34,7 +/- 17,3 jours, ceci est un peu court par rapport aux données habituellement recommandées qui fixent le contrôle d'involution utérine vers 45 jours mais, dans le cadre de notre étude, le vétérinaire était plutôt favorable à un traitement précoce afin d'éviter des retards pour la mise à la reproduction.

Du fait de l'absence d'examen vaginoscopique, toutes les vaches présentant des lésions cervicales ou vaginales n'ont pas été diagnostiquées, ce qui conduit très certainement à augmenter le taux de vaches atteintes de métrite.

## **4 . Protocole de suivi**

Globalement, le protocole de suivi initialement prévu a été bien respecté, les informations étaient bien notées sur les fiches individuelles et les fiches élevage, l'aspect des glaires mais également le diamètre des cornes et la présence d'une lumière ont été pris en compte afin d'augmenter la sensibilité de la détection des métrites mais aussi du contrôle de guérison. Cependant, ici encore, l'absence d'examen vaginoscopique a pu entraîner des erreurs par excès sur le taux de guérison des vaches incluses dans l'essai.

Pour une raison de temps écoulé depuis la dernière vache incluse dans le protocole, les résultats concernant les dates d'insémination fécondante ne sont pas complets mais un minimum de quatre mois a été laissé entre le traitement et la récolte des données, les vaches pour lesquelles il manquait la date de l'insémination fécondante étaient alors considérées non gestantes.

## **5 . Jugement des résultats**

Globalement, les résultats obtenus dans le cadre de notre étude sont bons mais des éleveurs sérieux et un suivi systématique permettait une détection précoce des métrites et donc augmentait nos chances de guérison.

Cependant, il faut quand même noter que les résultats concernant les dates d'insémination peuvent être plus ou moins biaisés par le fait que certaines vaches ont pu recevoir un autre traitement ensuite (PGF2 $\alpha$  ou GnRH par exemple) lors de problème de fécondité. La précocité des inséminations n'étant pas alors seulement due à la réussite du traitement de la métrite mais encore une fois au sérieux du suivi et à la précocité d'expression par l'éleveur des problèmes existant sur ses animaux.

## **6 . Diagnostic de gestation**

Plusieurs méthodes étaient utilisées selon les élevages. L'échographie, réalisée à 35 jours après l'insémination est la méthode la plus précise pour le diagnostic de gestation. La palpation transrectale, réalisée à 8 semaines est de fiabilité variable en fonction de l'habitude du praticien mais ici, le praticien était toujours le même et était expérimenté, ce qui rendait cette méthode de diagnostic relativement fiable bien que moins précoce. Enfin, le dosage de la PSPB proposé par les centres d'insémination, réalisé sur une simple prise de sang mais qui exige un intervalle depuis le dernier vêlage de plus de 100 jours et donc recule la date du diagnostic de gestation en cas de fécondation précoce.

Ainsi, les différentes méthodes de diagnostic de gestation utilisées sur le terrain sont de précision et de précocité différente, il aurait peut-être été préférable d'avoir la même méthode de diagnostic pour tous les animaux de l'essai, mais il aurait été difficile d'imposer à l'éleveur la méthode que nous aurions retenue si lui était habitué à une autre méthode.

## **B . EFFICACITE DU TRAITEMENT**

### **1 . Guérison clinique**

La guérison clinique n'est jugée dans cette étude que sur l'absence de pus dans les glaires cervicales par exploration vaginale et sur le retour de l'utérus à une taille normale. La précision du diagnostic de guérison a voulu être améliorée par d'autres méthodes. La bactériologie est l'une d'elles mais son coût la réserve aux cas enzootiques. Chaffaux et al. (1987) ont aussi testé l'utilisation de la biopsie. La précision du diagnostic n'est pas améliorée par cette technique. Dans la pratique, les critères cliniques, reposant sur l'inspection du col utérin par voie vaginale et la palpation de l'utérus par voie transrectale, sont suffisants pour juger de la guérison d'une métrite.

Dans cet essai, les taux de guérison clinique sont de 95 et 98 % respectivement pour les lots AS+PG et AB+PG. Sur ce critère, il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements ( $p = 0.412$ ).

Dans un essai thérapeutique portant sur 212 vaches présentant une métrite autour de 30 jours après vêlage, un traitement à base de prostaglandines F2 $\alpha$  a été mis en œuvre (Chaffaux et al., 1991). Il consistait en l'injection de 25 mg de dinoprost par voie intramusculaire, traitement éventuellement répété 15 jours plus tard. Le taux de guérison clinique, basé sur l'inspection par voie vaginale du col utérin et par palpation transrectale de l'utérus, un mois après traitement était de 69 % (56 % dans le lot témoin).

Néanmoins, les chiffres obtenus dans les différents essais sont à relativiser car ils dépendent de la proportion de métrites graves dans la population traitée, ces dernières répondant toujours moins bien au traitement. Colson (1978) a réalisé une enquête basée sur 55 vaches multipares présentant une métrite entre 7 et 63 jours après vêlage. Il a obtenu un taux de guérison de 76 % avec une administration unique de 25 mg de dinoprost. La guérison clinique était définie par examen de la glaire cervicale.

Très peu d'essais ont porté sur l'association d'anti-infectieux par voie intra-utérine et de prostaglandines par voie intramusculaire. Aucun essai n'a été publié sur l'association d'antiseptiques par voie intra-utérine et de prostaglandines. Murray et al. (1990) observaient un taux de guérison clinique de 60 % lors de traitement de métrites par l'association d'alfaprostol, injection unique par voie IM, et l'association sulfachloropyridazine, sulfapyrazole, clioquinol et éthinylestradiol. Le diagnostic de métrite était fondé sur l'observation de la glaire cervicale et sur l'état d'involution de l'utérus, ainsi la détection des métrites a une meilleure sensibilité. Par comparaison, le taux de guérison était de 74 % lors d'administration unique d'alfaprostol seul ( $p > 0.05$ ). Les auteurs insistent sur l'influence du facteur « clientèle », entre lesquelles les guérisons varient globalement de 51 à 73 %.

Etant donnée la grande diversité des protocoles expérimentaux, il est difficile de comparer les résultats obtenus ici avec ceux décrits par ailleurs. Nous pouvons quand même estimer que nos résultats sont bons. On peut également souligner l'importance d'un traitement précoce comme le soulignent Chaffaux et al. (1981) pour une meilleure guérison des métrites.

## **2 . Taux de gestation**

Le taux de gestation global des vaches incluses dans notre essai est de 73% (106 vaches gestantes sur 145 traitées), tous traitements confondus, ce qui est un bon résultat pour des vaches atteintes de métrite.

Le taux de gestation est bon dans les deux lots (respectivement 73 et 74% pour les lots AS+PG et AB+PG). D'un point de vue statistique, il n'y a pas de différence significative entre ces deux lots ( $p = 0.839$ ).

Une étude réalisée par Schmidt en 1971 sur des vaches présentant un trouble de la fécondité traitées avec du Lotagen ® dilué à 4 %, a montré que 85,5% d'entre elles étaient pleines 10 semaines après. Ces résultats sont supérieurs aux nôtres mais la dilution utilisée était différente et le trouble de la fécondité en cause n'était pas indiqué.

Par ailleurs, dans notre étude, 26 ou 27 % des vaches, selon le traitement, n'étaient pas gestantes 4 mois après le traitement. Ces chiffres ne diffèrent bien évidemment pas d'un point de vue statistique, mais sont lourds de conséquences, surtout économiques. Ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus par Ott en 1988, qui, sur des vaches traitées pour métrite modérée grâce à l'administration intra-utérine d'antibiotique (tétracycline et nitrofurazone ou pénicilline et dihydrostreptomycine), obtenait un taux de vaches non gestantes à 150 jours de 14 à 17%.

## **3 . Intervalle vêlage-insémination fécondante**

L'intervalle vêlage-insémination fécondante (IVIAf) moyen est différent selon le lot, le lot AS+PG ayant un IVIAf moyen de 118.7 jours, il s'écarte de 18 jours environ de la moyenne du lot AB+PG qui est de 137 jours. Le traitement utilisant l'antiseptique serait donc supérieur au traitement utilisant l'antibiotique ( $p = 0.047$ ) pour ce paramètre.

Un retard de 18 jours entraîne une perte économique de 12,58 Euros (82,50 francs) par vache lorsque les vêlages sont étalés sur l'année, ce résultat pouvant varier si les vêlages sont groupés (Espinasse et al., 1997).

Quel que soit le traitement effectué, l'intervalle vêlage-insémination fécondante en cas de métrite est augmenté. Steffan et al. (1984) ont testé l'influence de deux traitements effectués 37 jours après vêlage sur cet intervalle. Ils obtenaient un intervalle vêlage-insémination fécondante moyen de 122.7 jours en utilisant 2 administrations de 25 mg de dinoprost à 15 jours d'intervalle, il était de 136.8 jours en utilisant une association de chloramphénicol, framycétine, hydrocortisone et de vitamine A. Ils notent l'importance du retard pris et la supériorité relative du traitement hormonal sur le traitement antibiotique local.

Dans une étude tunisienne, l'intervalle vêlage-insémination fécondante moyen observé était de 124.5 jours, tous types de traitements confondus. Elle ne mettait pas en évidence de différence entre un traitement antibiotique intra-utérin et une injection unique de prostaglandines (respectivement 128.1 et 113.9 jours). Par contre, une différence au seuil de 1% existe par rapport au lot témoin (vache à involution utérine normale) pour lesquelles l'IVIAf moyen est de 97.0 jours (Sliman et al., 1994).

Nos résultats restent dans les mêmes intervalles et on peut donc considérer qu'ils sont raisonnables.

Par ailleurs, Chaffaux et al. (1981) ont montré que lors de traitement précoce des métrites (30 jours après vêlage), l'IVIAf n'est allongé en moyenne que de 6 jours par rapport au lot de vaches saines, par contre, cet intervalle est largement augmenté lors de traitement tardif, et les conséquences économiques alors plus lourdes.

#### **4 . Nombre d'inséminations**

Malgré l'importance de l'IVIAf observé ici, le nombre d'inséminations n'est pas excessivement élevé : il est de 1.9 IA par vache gestante. L'augmentation de l'intervalle vêlage-insémination fécondante ne s'explique pas seulement par un nombre élevé d'inséminations mais aussi par une première insémination tardive et par un certain pourcentage d'animaux non gestants après l'insémination et non observés en chaleurs d'où l'importance d'un diagnostic de gestation précoce et précis.

Parmi les vaches gestantes, 78 % n'ont eu qu'une ou deux inséminations, 51 % n'ayant eu qu'une seule insémination. Ce chiffre est supérieur à celui obtenu par Sliman et al. en 1994 pour qui le taux de réussite en première insémination avoisinait les 27 %. Cependant, le taux de réussite des vaches saines dans cette étude était de 41.1 %. Cette donnée permet de relativiser l'écart, le troupeau français ayant une référence nettement plus élevée. Par contre, Chaffaux et al. (1981) obtenaient un taux de réussite en première IA de 61% (ce qui est supérieur à nos résultats) pour les vaches traitées précocement pour métrite alors que pour les vaches saines, le taux de réussite en première IA était de 71 %. Néanmoins, le taux de réussite en première IA de vaches traitées tardivement était de 31%.

Etant donné que, dans notre essai, nous n'avons pas pu réaliser que des traitements précoces de métrite, on peut considérer que nos résultats en terme de taux de réussite en première insémination sont bons.

#### **5 . Taux de réforme**

Les taux de réforme étant identiques dans les 2 lots (20 %), on ne peut pas dire que la différence de l'IVIAf entre les lots soit due à la réforme des vaches décalées. Ce taux de réforme est supérieur à celui observé par Chaffaux et al. en 1981. Ils observaient un taux de réforme de 7.4 % sur un lot de vaches traitées par administration de Métrijet ® (administration éventuellement renouvelée une semaine plus tard) lorsque les animaux étaient traités précocement, par contre, ce taux de réforme passait à 29% lors de traitement tardif (plus de 60 jours après le vêlage), d'autre part, il a été noté qu'il y avait 10 fois plus de vaches réformées dans le lot traité que dans le lot témoin (vaches sans infection utérine).

Nos résultats restent donc dans les normes, les métrites étant une cause fréquente de réforme mais il faut noter que, dans le cadre de notre essai, la moitié des vaches réformées l'étaient pour une cause autre que l'infécondité (mammite, caractère, valeur génétique...).



## **C . RESULTAT DE L'ANALYSE MULTIVARIEE**

Comme constaté dans l'analyse univariée, l'effet traitement n'a pas eu d'influence significative sur le taux de gestation. D'autres renseignements ont cependant été apportés par cette analyse.

Tout d'abord, il est à noter que l'effet élevage n'a pas été pris en compte car cela aurait conduit à comparer de trop petits effectifs, mais un effet élevage est décrit dans la littérature, tant au niveau hygiène (Chaffaux et al., 1991) qu'au niveau alimentation (Steffan, 1987).

Il a ensuite été noté que les vaches présentant une métrite grave avaient moins de chances d'être gestantes : ce résultat va dans le sens des travaux de Chaffaux et al. (. Ira0.0é44bn c.1a. Tc0

## Conclusion :

Une seule différence significative a pu être mise en évidence entre les deux lots. Elle montre un intervalle vêlage-insémination fécondante inférieur d'environ 18 jours pour le lot Lotagen®. Ceci, combiné à un coût de revient moindre, plaide pour l'emploi de celui-ci.

L'antibiotique utilisé dans notre étude est une association bêta-lactamines-polypeptides qui offre l'avantage d'avoir un spectre large. La sensibilité d'*A. pyogenes* et de *F. necrophorum* aux bêta-lactamines est prouvée, leur utilisation semble donc judicieuse, les polypeptides offrant une action renforcée sur les germes Gram négatif. Les autres familles d'antibiotiques proposées actuellement dans les préparations intra-utérines ne semblent pas offrir la même sécurité. En effet, les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes aux aminosides, *Actinobacillus* et *Bacteroides* sont résistants aux tétracyclines (Cohen et al., 1995).

Le problème de spectre d'activité ne se pose pas avec l'antiseptique, de même que les résidus qui sont absents dans le cas de l'utilisation de cet antiseptique.

## CONCLUSION

Le premier résultat de cette étude est l'efficacité similaire, en terme de guérison clinique, entre un antiseptique : l'acide dihydroxy-diméthyl-diphénylméthane-disulfonique et une association d'antibiotiques : l'association ampicilline-colistine, lorsque ces traitements sont associés à une injection de 500 µg de cloprosténol le jour de l'instillation intra-utérine. Les taux de guérison obtenus sont bons comparativement à ceux observés dans des expérimentations antérieures.

En ce qui concerne l'intervalle vêlage-insémination fécondante, il est plus court dans le lot Lotagen ® que dans le lot Métrijectyl ®. La guérison clinique n'est donc pas le seul facteur à prendre en compte pour juger de l'efficacité d'un traitement de métrite. Par ailleurs, l'intervalle vêlage-insémination fécondante dans le lot Lotagen ® est relativement court puisque inférieur à 120 jours, ce qui permet de limiter les pertes économiques pour l'éleveur. Ainsi, il obtient un veau par vache tous les 12 à 13 mois, ce qui est compatible avec les productions laitières actuelles. De plus, il faut insister sur l'importance de la précocité du traitement pour obtenir une fécondation rapide comme cela a déjà été décrit dans la bibliographie (Chaffaux et al., 1981).

Pour juger plus précisément de l'efficacité thérapeutique des deux traitements, il serait bon de réitérer l'essai avec des effectifs plus importants, ce qui permettrait peut-être d'infirmer ou de confirmer les différences observées ici et avant tout il faudrait que ces lots soient parfaitement comparables.

Par ailleurs, pour compléter ce type d'étude, il serait intéressant de bâtir un protocole incluant un lot de vaches présentant une métrite post-puerpérale et non traitées ou traitées seulement avec les prostaglandines (lot témoin). Ainsi, il serait possible de chiffrer l'éventuel bénéfice apporté par ces traitements et d'avoir un argument supplémentaire sur l'opportunité de traiter ou non cette pathologie ou sur l'opportunité d'utiliser ou non ces traitements intra-utérins.



## BIBLIOGRAPHIE

- ADASHI E.Y., RESNICK C.E., D'ERCOLE A.J., SVOBODA M.E., VAN WYK J.J., 1985. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endoc. Rev.*, **6**, 400 - 420.
- AEHNELT E., SCHULZ L.C., 1971. Untersuchungen über die lokale, intrauterine Wirkung von Lotagen und Klärung der optimal verträglichen Konzentration. Gutachten Hannover. Doc. Labo., 1 p.
- ALZIEUX J.P., BOURDENX L., 2002. Les métrites post-partum se traitent par voie parentérale. *La Semaine Vétérinaire*, **1070**, 46-51.
- ANDRIAMANGA S., STEFFAN J., THIBIER M., 1984. Metritis in dairy herds : an epidemiological approach with special reference to ovarian cyclicity. *Ann. Rech. Vet.*, **15**, 503-508.
- ASDELL S.A., 1964. *Patterns of Mammalian Reproduction*. Cornell University Press, Ithaca, New York, 52p.
- ARCHBALD L.F., TSAI I.F., THATCHER W.W., TRAN T., WOLFSDORF K., RISCO C., 1998. Use of plasma concentrations of 13,14-dihydro, 15-keto-PFF2 $\alpha$  (PGFM) in the diagnosis of subclinical endometritis and its relationship to fertility in the postpartum dairy cow. *Theriogenology*, **49**, 1425-1436.
- ARTHUR G.H., 1975. Infectious forms of infertility in cattle. *Veterinary reproduction and obstetrics*. IV<sup>th</sup> ed., London, Baillière Tindall, 411-449.
- ARTHUR G.H., NOAKES D.E., PEARSON H., 1983. The puerperium and the care of the newborn. *Veterinary reproduction and obstetrics*. VI<sup>th</sup> ed., Philadelphia, Baillière Tindall, 161-166.
- AYLIFFE T.R., NOAKES D.E., 1982. Effect of exogenous oestrogen and experimentally induced endometritis on absorption of sodium benzylpenicillin from the cow's uterus. *Vet. Rec.*, **110**, 96-98.
- BADINAND F., BARLET J.P., 1977. L'involution utérine chez la vache laitière. Liaisons avec quelques paramètres du plasma sanguin. *Bull. Techn. C.R.Z.V.- I.N.R.A.*, **31**, 19-22.
- BADINAND F., CONSTANTIN A., MEISSONNIER E., 1981. Involution utérine *in* L'utérus de la vache. *Soc. Franç. Buiatrie éd., Maisons-Alfort*, 201-211.
- BADINAND F., DUVERGER S., 1987. Que sont les métrites bovines pour le vétérinaire praticien ? *Rec. Méd. Vét.*, **163**, 219-221.
- BARRIERE P., LOPES P., 1987. Immunologie de l'endomètre. *Rec. Méd. Vét.*, **163**, 121-126.
- BAZIN A., 1986. Fécondité et pathologie du post-partum en troupeau laitier bovin : une enquête épidémiologique dans quatre départements de l'ouest de la France. *Thèse Méd. Vét., Alfort, n°11*.
- BENMRAD M., STEVESON J.S., 1986. Gonadotropin-releasing hormone and prostaglandines F2 $\alpha$  for post-partum dairy cows : estrous, ovulation and fertility traits. *J. Dairy Sci.*, **69**, 800-811.
- BERNHEIM S.A., 1995. Contribution à l'étude de la synchronisation des chaleurs chez la vache allaitante. *Thèse Méd. Vét., Alfort, n°31*.
- BOYD J.S., 1995. Real-time diagnostic ultrasound in bovine reproduction. *Vet. Ultrason., Chap.10*, 233-255.
- BRETZLAFF K.N., OTT R.S., 1981. Postpartum reproductive problems in a large dairy herd. *Bovine clin. Vol.1, n°4*.

- BUCHHOLTZ G.W., NATTERMAN H., STUMPE K., 1979. Untersuchungen in einem Rinderbestand über Beziehungen zwischen Puerperalverlauf und Bakterienflora des Uterus. *Mh. Vet.-Med.*, **34**, 372-376.
- BUENO L., 1981. Expertise pharmacologique et toxicologique du Lotagen. *Doc. Labo.* 7-36.
- BURTON M.J., HERSCHLER R.C., DZIUK H.E., FAHNING M.L., ZEMJANIS R., 1987. Effect of fenprostalene on post-partum myometrial activity in dairy cows with normal or delayed placenta expulsion. *Br. Vet. J.*, **143**, 549-554.
- BUTLER W.R., EVERETT R.W., COPPICK C.E., 1981. The relationships between energy balance, milk production and ovulation in postpartum Holstein cows. *J. Anim. Sci.*, **53**, 742-749.
- CAI T.Q., WESTON P.G., LUND L.A., BRODIE B., MACKENNA D.J., WAGNER W.C., 1994. Association between neutrophil functions and periparturient disorders in cows. *Am. J. Vet. Res.*, **55**, 934-943.
- CALLAHAN C.J., HORSTMAN L.A., 1987. Treatment of early post-partum metritis in a dairy herd : response and subsequent fertility. *Bovine Pract.* , **22**, 124-128.
- CARMAN G.M., 1955. Interrelations of milk production and breeding efficiency in dairy cows. *Journal of Animal Science*, **14**, 753-759.
- CHAFFAUX S., LOKHANDE S., BOUISSET S., DAVIAUD L., HUMBLLOT P., 1981. Les métrites chroniques de la vaches. Essais de traitements. *Rec. Méd. Vét.*, **157**, 105-115.
- CHAFFAUX S., LAKDISSI H., THIBIER M., 1991. Etude épidémiologique et clinique des endométrites post-puerpérales chez les vaches laitières. *Rec. Méd. Vét.*, **167**, 349-358.
- CHAFFAUX S., RECORBET Y., BHAT P., CRESPEAU F., THIBIER M., 1987. Biopsies de l'endomètre au cours du post-partum pathologique chez la vache. *Rec. Méd. Vét.*, **163**, 199-209.
- CHASTANT S., AGUER D., 1998. Pharmacologie de l'utérus infecté : facteurs de choix d'une thérapeutique in *Le nouveau Pérupartum*, Société Française de Buiatrie, 167-187.
- COCHE B., LE COUSTUMIER J., ZUNDEL E., 1987. L'involution utérine. *Bull. G.T.V.*, 87-2-B-304, 15-21.
- COHEN R.O., BERNSTEIN M., ZIV G., 1995. Isolation and antimicrobial susceptibility of *Actinomyces pyogenes* recovered from the uterus of dairy cows with retained membranes and postparturient endometritis. *Theriogenology*, **43**, 1389-1397.
- COHEN R.O., 1997. Sensitivity to antibiotics of bacteria isolated from uterine secretions of dairy cows with retained foetal membranes and postparturient metritis and concentrations of tetracyclines in uterine secretions after intrauterine administration. *Isr. J. Vet. Med.*, **52**, 30.
- COLSON A., 1978. Treatment of metritis in cattle with prostaglandins. *Vet. Rec.*, **103**, 359.
- DAVID C., BONNIER M., 1987. Métrites chroniques de la vache. Bilan bactériologique de 1973 à 1985. *Rec. Méd. Vét.*, **163**, 217-218.
- DELUYKER H.A., GAY J.M., WEAVER L.D., AZARI A.S., 1991. Change of milk yield with clinical diseases for a high producing dairy herd. *J. Dairy Sci.*, **74**, 436-445.
- DELVECCHIO R.P., MATSAS D.J., FORTIN S., SPONENBERG D.P., LEWIS G.S., 1994. Spontaneous uterine infections are associated with elevated prostaglandin F2 $\alpha$  metabolite concentrations in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, **41**, 413-421.
- DOHMEN M.J.W., LOHUIS J.A.C.M., NAGY P., HUSZENICZA G., GACS M., 1995. The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with subacute/chronic endometritis. *Theriogenology*, **43**, 1379-1388.

- DUNN T.G., INGALLS J.E., ZIMMERMAN D.R., WILTBANK J.N., 1969. Reproductive performance of 2-year-old here-ford and angus heifers as influenced by pre- and post-calving energy intake. *J. Anim. Sci.*, **29**, 719-726.
- EL-AZAB M.A., WHITMORE H.L., KAKOMA I., BRODIE B.O., McKENNA D.J., GUSTAFFSON B.K., 1988. Evaluation of the intrauterine environment in experimental and spontaneous bovine metritis. *Theriogenology*, **29**, 1327-1334.
- ELEY D.S., THATCHER W.W., HEAD H.H., COLLIER R.J., WILCOX C.J., CALL E.P., 1981. Periparturient and postpartum endocrine changes of conceptus and maternal units in Jersey cows bred for milk yield. *J. Dairy Sci.*, **64**, 312-320.
- ELLIOTT L., McMAHON K.J., GIER H.T., MARION G.B., 1968. Uterus of the cow after parturition : bacterial content. *Am. J. vet. Res.*, **29**, 77-81.
- ESPINASSE R., LE LAN B., DEPARCY L., 1997. Conséquences économiques de différents intervalles entre vêlages chez la vache laitière. *Renc. Rech. Ruminants*, **4**, 159.
- FOOTE W.D., 1960. Effects of ovarian hormones on postpartum reproductive activity in beef cattle. *J. Anim. Sci.*, **19**, 674-677.
- FREDERIKSON G., KINDAHL H., SANDSTIT K., EDQVIST L.E., 1985. Intrauterine bacterial findings and release of PGF<sub>2</sub> $\alpha$  in the post-partum dairy cows. *Zbl. Vet. Med. A.*, **32**, 368-380.
- GEARHART M.A., CURTIS C.R., ERB H.N., SMITH R.D., SNIFFEN C.J., CHASE L.E., COOPER M.D., 1990. Relationship of changes in condition score in cow health in holsteins. *J. Dairy Sci.*, **73**, 3132-3140.
- GIER H.T., MARION G.B., 1968. Uterus of the cow after parturition : involutinal changes. *Am. J. Vet. Res.*, **29**, 83-96.
- GILBERT R.O., BOSU W.T.K., PETER A.T., 1990. The effect of *Escherichia coli* endotoxin on luteal function in Holstein heifers. *Theriogenology*, **33**, 645-650.
- GRIFFIN J.F.T., HARTIGAN P.J., NUNN W.R., 1974. Nonspecific uterine infection and bovine fertility. I. Infection patterns and endometritis during the first seven weeks postpartum. *Theriogenology*, **1**, 91-106.
- GRILLET C., 1997. Antibiothérapie dans le traitement des métrites bovines à *Actinomyces pyogenes*. Thèse Doc. Vét. Nantes, n°035.
- GROHN Y.T., ERB H.N., McCULLOCH C.E., SALONIEMI H.S., 1990. Epidemiology of reproductive disorders in dairy cattle : associations among host characteristics, disease and production. *Prev. Vet. Med.*, **8**, 25-39.
- GUILBAULT L.A., THATCHER W.W., DROST M., HOPKINS S.M., 1984. Source of F series prostaglandins during early postpartum period in cattle. *Biol. Reprod.*, **31**, 879-887.
- GUSTAFSSON Borje K., 1984. Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the uterus in large animals. *J.A.V.M.A.*, **185**, 1194-1198.
- GUSTAFFSON B., BACKSTROM G., EDQVIST L.E., 1985. Treatment of bovine pyometra with PGF<sub>2</sub> $\alpha$  : an evaluation of a field study. *Theriogenology*, **23**, 487-498.
- HAFEZ E.S.E., 2000. Reproductive cycles. *Reproduction in farm animals*, 7<sup>th</sup> edition, HAFEZ B. et E.S.E., Kiawah Island, USA, 55-67.
- HANZEN Ch., HOUTAIN J-Y., LAURENT Y., 1996. Les infections utérines dans l'espèce bovine. *Point Vét.*, numéro spécial Reproduction des ruminants, **28**, 169-180.
- HARMAN J.L., GRÖHN Y.T., ERB H.N., CASELLA G., 1996. Event-time analysis of the effect of season of parturition, parity, and concurrent disease on parturition-to-conception interval in dairy cows. *Am. J. Vet. Res.*, **57**, 640-645.
- HARVEY M.J.A., RENTON J.P., SALAHEDDINE M., ROBERTSON L., 1994. Ovarian and clinical response of cattle to buserelin. *Vet. Rec.*, **134**, 168-171.

- HAWK PJ, BRINSFIELD TH, TURNER GD, WHITMORE GW, NORCROSS MA., 1964. Effect of ovarian status on induced acute inflammatory responses in cattle uteri. *Am. J. Vet. Res.*, **25**, 362-366.
- HEIMEDA N.A., GUSTAFSSON B.K., WHITMORE H.L., 1988. Therapy of uterine infections : alternatives to antibiotics. *Current therapy in theriogenology*. Vol 2. Morrow D.A. Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 45-47.
- HOLT L.C., WHITTIER W.D., GWADZDAUSKAS F.C., VINSON W.E., SPONENBERG P.S., 1989. Involution, pathology and histology of the uterus in dairy cattle with retained placenta and uterine discharge following GnRH. *Anim. Reprod. Sci.*, **21**, 11-23.
- HUMBLOT P., GRIMARD B., 1993. Spécial synchronisation des chaleurs en élevage allaitant. *UNCEIA Media*, 16 :9.
- HUSSAIN AM, DANIEL RCW., 1991. Bovine endometritis : current and future alternative therapy. *J. Vet. Med.*, **38**, 641-651.
- JACKSON P.S., 1977. Treatment of chronic post-partum endometritis in cattle with cloprostenol. *Vet. Rec.*, **101**, 441-443.
- KANEENE J.B., MILLER R.A., HERDT T.H., GARDINER J.C., 1997. The association of serum nonesterified fatty acids and cholesterol, management and feeding practices with peripartum disease in dairy cows. *Prev. Vet. Med.*, **31**, 59-72.
- KINDAHL H., FREDERIKSON G., MADEJ A., EDQVIST L.E., 1984. Role of prostaglandins in uterine involution. *Xth Int. Cong. on anim. Reprod. and A.I.*, Urbana.
- KNICKERBOCKER J.J., DROST M., THATCHER W.W., 1988. Endocrine patterns during the initiation of puberty, the estrous cycle, pregnancy and parturition in cattle. *Current therapy in Theriogenology*. Vol. 2. Morrow D.A. Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 117-125.
- KUDLAC E., MIMAR M., VLCEK Z., 1970. Die Beziehung der ausgeschiedenen Geschlechtshormone zur Dynamik der bakteriellen Kontamination der Gebärmutter bei Kühen postpartum. *Fortpfl. Haust.*, **6**, 331-339.
- LEWIS G.S., THATCHER W.W., BLISS E.L., DROST M., COLLIER R.J., 1984. Effects of heat stress during pregnancy on post-partum reproductive changes in Holstein cows. *J. Anim. Sci.*, **58**, 174-186.
- LEWIS G.S., 1997. Uterine health and disorders. *J. Dairy Sci.*, **80**, 984-994.
- LINDELL J.O., KINDAHL H., 1983. Exogenous prostaglandin F2 $\alpha$  promotes uterine involution in the cow. *Acta Vet. Scand.*, **24**, 269-274.
- LINDELL J.O., KINDAHL H., JANSSON L., EDQVIST L.E., 1982. Postpartum release of prostaglandin F2 $\alpha$  and uterine involution in the cow. *Theriogenology*, **17**, 237-243.
- LOHUIS JACM., 1994. Bacteriological and clinical findings in cows with subacute and chronic endometritis. *VI<sup>th</sup> EAVPT Congress*, Edimburg, 97.
- LOHUIS JACM, COERT M., AGUER D., 1992. Development of a chronic endometritis model in dairy cows. *Proceedings of the 12<sup>th</sup> International Congress on Animal Reproduction*, La Hague, 1: 63-65.
- LOMBA F., 1978. Les endométrites en troupeaux laitiers à haute production. *Bull. G.T.V.*, 78-5-B-137, 1-14.
- LUGINBUHL A., KUPFER U., 1980. Bakteriologische befunde im Geschlechtapparat von Kühen im Puerperium. II. Beziehungen zu Uterusinvolution, Ovaraktivität, Beschaffenheit des Cervicalschleims und Fruchtbarkeit. *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, **122**, 695-705.
- LYNN J.E., McNUTT S.H., CASIDA L.E., 1966. Effects of intrauterine bacterial inoculation and suckling on the bovine corpus luteum and uterus. *Am. J. Vet. Res.*, **27**, 1521-1526.



- MARION G.B., NORWOOD J.S., GIER H.T., 1968. Uterus of the cow after parturition : factors affecting regression. *Am. J. Vet. Res.*, **29**, 71-75.
- MARKUSFELD O., 1984. Factors responsible for post parturient metritis in dairy cattle. *Vet. Rec.*, **114**, 539-542.
- MARKUSFELD O., 1985. Relationship between overfeeding, metritis and ketosis in high yielding dairy cows. *Vet. Rec.*, **116**, 489-491.
- MATEOS E., PIRIZ S., VALLE J., HURTADO M., VADILLO S., 1997. Minimum inhibitory concentrations of selected antimicrobial agents against *Fusobacterium necrophorum* isolated from hepatic abscesses in cattle and sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, **20**, 21-23.
- MEISSONNIER E., ENRIQUEZ B., 1998. Infections utérines du post-partum : épidémiologie, bactériologie et thérapeutique anti-infectieuse, in « Journées Nationales des GTV », Tours, 131-142.
- MIALOT J.P., CHASTANT S., 2001. Reproduction bovine. Infertilité femelle. Polycopié de cours E.N.V.A., 27-35.
- MIALOT J.P., CONSTANT F., CHASTANT S., PONTER A.A., GRIMARD B., 2001. La croissance folliculaire ovarienne chez les bovins : nouveautés et applications. Société Française de Buiatrie, Paris, 163-168.
- MIALOT J.P., CHASTANT S., BOIN E., CONSTANT F., GRIMARD B., 2002. Imagerie échographique de l'utérus et des ovaires en gynécologie bovine, in « Journées Nationales des GTV », Tours, 9p.
- MILHAUD G., KOLF-CLAW M., ENRIQUEZ B., 1996. Les antibiotiques. Polycopié de cours E.N.V.A. 159 p.
- MILLER HV, KIMSEY PB, KENDRICK JW., 1980. Endometritis in dairy cattle. Diagnosis, treatment and fertility. *Bovine Pract.*, **15**, 13-23.
- MILVAE R.A., MURPHY B.D., HANSEL W., 1984. Prolongation of the bovine estrous cycle with a gonadotropin-releasing hormone analog. *Biol. Reprod.*, **31**, 664-670.
- MORROW D.A., 1976. Fat cow syndrome. *J. Dairy Sci.*, **59**, 1625-1629.
- MURRAY R.D., ALLISON J.D., GARD R.P., 1990. Bovine endometritis : comparative efficacy of alfaprostol and intrauterine therapies, and other factors influencing clinical success. *Vet. Rec.*, **127**, 86-90.
- OTT R.S., GUSTAFSSON B.K., 1981. Use of prostaglandins for the treatment of bovine pyometra and post-partum infections : a review. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, **3**, S184-188.
- OTT R.S., 1988. The efficacy of uterine treatment with antimicrobial drugs. *Current therapy in theriogenology*, **2**, 39-42.
- OXENREIDER S.L., 1968. Effects of suckling and ovarian fonction on postpartum reproductive activity in beef cows. *Amer. J. Vet. Res.*, **29**, 2099-2102.
- PETER A.T., BOSU W.T.K., 1988. Relationship of uterine infections and folliculogenesis in dairy cows during early puerperium. *Theriogenology*, **30**, 1045-1051.
- PETER A.T., BOSU W.T.K., GILBERT R.O., 1990. Absorption of *Escherichia coli* endotoxin (lipopolysaccharide) from the uterus of post-partum dairy cows. *Theriogenology*, **33**, 1011-1014.
- PETERS A.R., BALL P.J.H., 1995. The Post-partum Period. *Reproduction in cattle*, 2<sup>nd</sup> ed., Blackwell Science, Oxford, 145-160.
- PETERS A.R., RILEY G.M., 1982. Milk progesterone profiles and factors affecting post-partum ovarian activity in beef cows. *Animal production*, **34**, 145-153.
- POUILLAUDE C., 1992. Epidémiologie et pathogénie des endométrites post-puerpérales des vaches laitières. Thèse Doc. Vét. Alfort, n°131.

- RANDEL R.D., LAMMOGLIA M.A., LEWIS A.W., NEUENDORFF D.A., GUTHRIE M.J., 1996. Exogenous PGF $2\alpha$  enhanced GnRH-induced LH release in post-partum cows. *Theriogenology*, **45**, 643-654.
- RISCO C.A., DROST M., THATCHER W.W., SAVIO J., THATCHER M.J., 1994. Effects of calving related disorders on prostaglandins, calcium, ovarian activity and uterine involution in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, **42**, 183-203.
- ROBERTS S.J., 1971. *Veterinary Obstetrics and Genital Diseases*, 2<sup>nd</sup> ed., Cornell University Press, Ithaca, New York. 776 p.
- RUTTER L.M., MANNS J.G., 1987. Hypoglycemia alters pulsatile luteinizing hormone secretion in the postpartum beef cow. *J. Anim. Sci.*, **64**, 479-488.
- RUTTER L.M., MANNS J.G., 1988. Proceedings of the 11th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination, Dublin. Abstract N° 66.
- SAS, 1992. Technical report : release 6.07, SAS Institute Inc, Cary NC.
- SATO S., SUZUKI T., OKADA K., 1995. Suppression of lymphocyte blastogenesis in cows with puerperal metritis and mastitis. *J. Vet. Med. Sci.*, **57**, 373-375.
- SCHMIDT H.C., 1971. Behandlung der Genitalkatarrhe des Rindes mit dem Säurederivat Lotagen in 4- und 8%iger Lösung. Dissertation Hannover, 1p.
- SEGUIN B.E., MORROW D.A., LOUIS T.M., 1974. Luteolysis, luteostasis and the effect of PGF $2\alpha$  in the cows after endometrial irritation. *Am. J. Vet. Res.*, **35**, 57-61.
- SHORT R.E., BELLOWS R.A., MOODY E.L., HOWLAND B.E., 1972. Effects of suckling and mastectomy on bovine postpartum reproduction. *Journal of Animal Science*, **34**, 70-74.
- SLAMA H., VAILLANCOURT D., GOFF A.K., 1991. Pathophysiology of the puerperal period : relationship between prostaglandin E $2$  (PGE $2$ ) and uterine involution in the cow. *Theriogenology*, **36**, 1071-1090.
- SLAMA H., 1996. Prostaglandines, leucotriènes et subinvolution utérine chez la vache. *Rec. Méd. Vét.*, **173**(7/8), 369-381.
- SLIMAN N., AHMADI C., OUALI F., KACHTI M., THIBIER M., 1994. Analyse épidémiologique et clinique des endométrites post-puerpérales chez les bovins laitiers en Tunisie. *Rec. Méd. Vét.*, **170**, 823-832.
- STEFFAN J., 1987. Les métrites en élevage bovin laitier : quelques facteurs influençant leur fréquence et leurs conséquences sur la fertilité. *Rec. Méd. Vét.*, **163**, 183-188.
- STEFFAN J., AGRIE N., ANDRIAMANGA S., THIBIER M., 1984. Treatment of metritis with antibiotics or PGF $2\alpha$  and influence of ovarian cyclicity in dairy cows. *Am. J. Vet. Res.*, **45**, 1090-1094.
- STEFFAN J., HUMBLLOT P., 1985. Relations entre pathologies du post-partum, âge, état corporel, niveau de production laitière et paramètre de reproduction in Mieux connaître, comprendre et maîtriser la fécondité bovine. Journée de la société française de buiatrie, Paris, **1**, 67-90.
- STEVESON J.S., PHATAK A.P., RETTMER I., STEWART R.E., 1993. Postinsemination administration of Receptal : follicular dynamics, duration of cycle hormonal responses, and pregnancy rates. *J. Dairy Sci.*, **76**, 2536-2547.
- THIBAUT C., COUROT M., MARTINET L., MAULEON P., DE MESNIL DU BUISSON F., ORTOVANT R., 1966. Regulation of breeding season and estrous cycles by light and external stimuli in some mammals. *J. Anim. Sci.*, suppl.25, 119-142.
- THIBIER M., STEFFAN J., 1985. Les métrites dans la pathologie du post-partum chez la vache laitière. Epidémiologie et cyclicité in Mieux connaître, comprendre et maîtriser la fécondité bovine. Journée de la société française de buiatrie, **1**, 157-183.
- VANDEPLAASCHE M., 1976. Les métrites puerpérales des bovins. *Bull. G.T.V.* , **76-2-B-053**, 1-8.

- VANDEPLAASCHE M., BOUTERS R., 1983. Endométrite puerpérale chez la vache. Société belge de buiatrie, Cureghem Ed.
- VIGHIO G.H., LIPTRAP R.M., ETHERINGTON W.G., 1991. Oxytocin-prostaglandin interaction in the cow with pyometra. Theriogenology, **35**(6), 1121-1129.
- WAGNER W.C., HANSEL W., 1969. Reproductive physiology of the postpartum cow. I. Clinical and histological findings. J. Reprod. Fert., **18**, 493-500.
- WILTBANK J.N., COOK A.C., 1958. The comparative reproductive performances of

# **COMPARAISON D'UN ANTISEPTIQUE ET D'UNE ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES ASSOCIES AUX PROSTAGLANDINES DANS LE TRAITEMENT DES METRITES POST-PUERPERALES DE LA VACHE LAITIERE**

DARRAS Isabelle, Raymonde, Colette.

## Résumé :

Cet essai comparait l'efficacité d'un traitement antiseptique (AS) ou d'une association d'antibiotiques (AB) associé aux prostaglandines (PG) dans le traitement des métrites post-puerpérales de la vache laitière. Dans le lot AS+PG (n=91), les vaches ont reçu une injection intra-utérine de 100 mL de Lotagen ® dilué à 2% associée à une injection IM de PGF2 $\alpha$  (Estrumate ®). Dans le lot AB+PG (n=54), les vaches ont reçu une injection intra-utérine de 20 mL de Métrijectyl ® (association ampicilline-colistine) associée à une injection IM de PGF2 $\alpha$ . L'insémination était conseillée sur les chaleurs suivant l'examen clinique confirmant l'absence de métrite.

Dans le lot AS+PG, le taux de guérison a été de 95%, il a été de 98% dans le lot AB+PG (p = 0,412). Le taux de gestation a été de 73% dans le lot AS+PG et de 74% dans le lot AB+PG (p = 0,839). L'intervalle vêlage-première insémination ne différait pas selon le lot (95,3 +/- 32,2 vs 97,9 +/- 26,6 jours, p = 0,650). Le nombre d'inséminations ne différait pas selon le lot (lot AS+PG : 64% de vaches avec une ou deux inséminations vs lot AB+PG : 56%, p = 0,141). Dans le lot AS+PG, l'intervalle vêlage-insémination fécondante était plus court de 18 jours que dans le lot AB+PG (118,7 +/- 44,9 jours vs 137,0 +/- 46,0 jours, p = 0,047). Le taux de réforme était identique dans les deux lots (20%).

En conclusion, malgré une guérison clinique similaire entre les deux lots, le lot traité avec l'association antiseptique + prostaglandines a un intervalle vêlage-insémination fécondante plus court que le lot traité avec l'antibiotique. De plus, ce traitement antiseptique est moins cher, nous aurions donc tendance à le préconiser.

Mots clés : vache laitière, métrite post-puerpérale, PGF2 $\alpha$ , antiseptique, antibiotique.

## Jury :

Président : Pr  
Directeur : Pr Mialot  
Assesseur : Pr Grimard

Adresse de l'auteur : 131 rue de l'Abbé Pruvost, 62850 Licques.

# **COMPARAISON OF ASSOCIATION ANTISEPTIC AND PROSTAGLANDINS VS ANTIBIOTICS AND PROSTAGLANDINS ON THE TREATMENT OF POSTPARTUM METRITIS IN DAIRY COW.**

DARRAS Isabelle, Raymonde, Colette.

## Abstract :

This study compared the efficacy of an antiseptic (AS) and an association of antibiotics (AB) both associated with prostaglandins (PG) in the treatment of postpartum metritis in dairy cow. In the sample AS+PG (n=91), the cows received intrauterine Lotagen ® diluted at 2% and an IM injection of PGF2 $\alpha$ . In the sample AB+PG (n=54), the cows received intrauterine Métrijectyl ® (ampicilline and colistine) and IM injection of PGF2 $\alpha$  (Estrumate ®). Insemination was advised on observed oestrus following a normal clinical examination.

In the sample AS+PG, the treatment recovery rate was 95%, it was 98% in the sample AB+PG (p = 0,412). The pregnancy rate was 73% in the sample AS+PG and 74% in the sample AB+PG (p = 0,839). The calving to first insemination interval was not different between the two samples (AS+PG : 95,3 +/- 32,2 days vs AB+PG : 97,9 +/- 26,6 days, p = 0,650). The number of inseminations was not different in the two samples (AS+PG : 64% of cows with 1 or 2 inseminations vs AB+PG : 56%, p = 0,141). In the sample AS+PG, the calving to conception interval was shorter of 18 days than in the sample AB+PG (118,7 days +/- 44,9 vs 137,0 +/- 46,0 days, p = 0,047). The culling rate was similar in the two samples (20%).

In conclusion, even if the clinical effectiveness was the same in the two samples, the sample treated with the association of antiseptic solution and prostaglandins has a shorter calving to conception interval than the sample treated with antibiotics. Moreover, the antiseptic treatment is less expensive, so we recommend its utilization.

Key words : dairy cow, postpartum metritis, PGF2 $\alpha$ , antiseptic, antibiotic.

## Jury :

President : Pr  
Director : Pr Mialot  
Assessor : Pr Grimard

Author adress : 131 rue de l'Abbé Pruvost, 62850 Licques.