

éditorial



Pr Sylvie Chastant

Reproduction, UMR 1225
Interactions Hôte-Agent pathogène,
Ecole Nationale Vétérinaire
de Toulouse
BP 87614, 23, Chemin des Capelles
31076 Toulouse Cedex 3

l'inflammation prend une place centrale dans la pathologie bovine notamment chez la vache laitière post-partum ...

Au cours du printemps 2016, furent publiés dans une prestigieuse revue internationale à comité de lecture, le JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, des résultats d'un essai multicentrique européen mené sur 509 vaches et montrant l'intérêt d'une injection de Metacam® (méloxicam) comme traitement adjuvant lors de mammites cliniques pour l'amélioration ultérieure des performances de reproduction (Mc Dougall et coll, 2016).

L'intérêt de cette étude clinique a même été mis en exergue par les éditeurs du journal.

Cet article est sous-tendu par deux concepts biologiques assez récents :

- d'une part, l'idée que dans un phénomène au départ infectieux (la mammité), le processus inflammatoire est délétère par lui-même ;
- et d'autre part, ce processus inflammatoire repose sur l'existence d'une interférence entre deux phénomènes apparemment indépendants, à savoir inflammation et reproduction.

Ces deux concepts sont maintenant complètement validés chez les bovins, et l'inflammation prend donc une place centrale dans la pathologie bovine.

Ceci est tout particulièrement le cas chez la vache laitière post-partum. Cet animal subit en effet un challenge métabolique majeur, qui complique la régulation de ses réactions inflammatoires : le stress oxydant, induit par la forte activité métabolique associée à l'entrée en lactation, et le déficit énergétique, débuté quant à lui dès le tarissement, placent la vache dans un contexte plutôt pro-inflammatoire.

L'objectif de cette édition spéciale du **NOUVEAU PRATICIEN VÉTÉRINAIRE élevages et santé** est :

1. de constater tout d'abord l'impact des mammites sur différents paramètres de reproduction : un tel événement inflammatoire, même s'il a lieu bien avant la mise à la reproduction, a des conséquences négatives sur une grande variété de processus impliqués dans l'établissement d'une gestation ;
2. il s'agit ensuite de décrire par quels mécanismes l'inflammation mammaire peut ainsi affecter à long terme aussi bien l'activité ovarienne que la survie de l'embryon ;
3. enfin, d'un point de vue opérationnel, les résultats obtenus dans l'étude de Mc Dougall (en fait précédée d'une autre, en 2009, qui annonçait déjà l'effet du méloxicam sur les performances de reproduction) sont synthétisés et commentés.

Dans nombre de maladies, Il s'agit donc désormais de réévaluer les pratiques thérapeutiques en s'interrogeant sur l'intérêt de l'administration d'un anti-inflammatoire. Plus généralement, adapter les pratiques d'élevage de façon à placer l'animal dans des conditions plus favorables d'un point de vue régulation de l'inflammation est également une stratégie intéressante à explorer pour améliorer les performances. □

mammites et performances de reproduction chez la vache

Les mammites cliniques, affections les plus fréquentes de la vache laitière (40 cas pour 100 vêlages d'après Idele 2012 <http://idele.fr/rss/publication/idelesolr/recommends/limpact-economique-des-mammites-cliniques.html> ; 10 à 15 p. cent de vaches touchées ; Loeffler et coll 1999 [24] ; Koeck et coll 2012 [16]), ont un impact majeur bien connu sur l'économie de l'élevage.

- Leur coût est estimé entre 22 à 31 € par vache présente, 32 € / 1000 litres de lait, 230 à 300 € par cas de mammite clinique (100 € pour un cas de mammite subclinique) (Halasa et coll 2007 [8] ; Idele 2013 <http://idele.fr/rss/publication/idelesolr/recommends/limpact-economique-des-mammites-cliniques.html>).

- Cet impact économique est associé à la diminution de la quantité et de la qualité du lait produit, aux coûts vétérinaires associés mais également à des réformes précoces et non choisies. Une des raisons de ces réformes prématurées sont les effets négatifs des mammites sur la fécondité et la fertilité.

DE L'IMPORTANCE DE FAIRE VIEILLIR LES VACHES

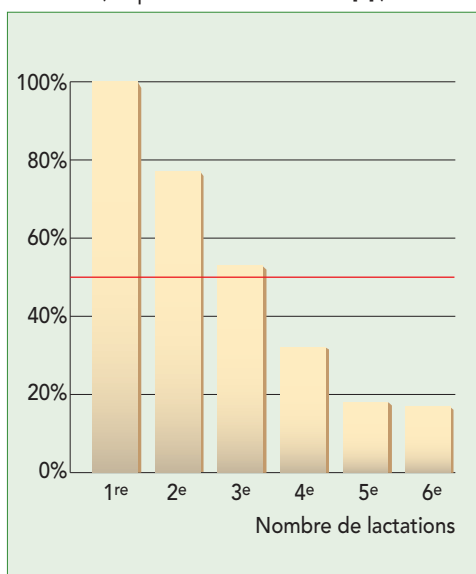
- Portant sur les mammites et sur les performances de reproduction, l'article de Mc Dougall et coll (2016) touche aux deux principales causes de réforme de la vache laitière française : la première cause de réforme est l'infertilité (24 p. cent des cas de réforme), la seconde est les mammites (19 p. cent) (*agriculture and horticulture development board*, <http://www.ahdb.org.uk/>) [25].

Le rapide renouvellement des femelles, associé à une longévité faible, est un des facteurs limitants majeurs de la rentabilité économique des élevages laitiers français : une primipare sur quatre ne finit pas sa première lactation, et seulement une vache sur trois entame une quatrième lactation (*figure 1*, Durel et coll, 2011 [5]).

- Or, une vache ne commence à contribuer au revenu de l'éleveur qu'une fois le coût de production de la génisse amorti, sans compter que le potentiel génétique n'est totalement exprimé qu'à partir de la troisième lactation.

Figure 1- Longévité des vaches en France

Probabilité qu'une primipare atteigne différents rangs de lactation (D'après Durel et coll 2011 [5])



en quelques chiffres

De l'importance de faire vieillir les vaches

- En fin de première lactation, une vache n'a produit du lait que pendant environ 25 p. cent de sa vie (vêlage à 28 mois en moyenne, soit 840 jours plus 305 jours de lactation). Sa production moyenne par jour de vie est de l'ordre de 8 à 10 kg (pour une vache à 8000 ou 10 000 kg/lactation)

- Ce n'est qu'en fin de troisième lactation seulement que la durée de vie productive de la vache est de durée équivalente aux durées cumulées des périodes improductives.

- Réussir à maintenir les vaches plus longtemps dans le troupeau est donc un levier d'impact économique majeur (et supérieur par exemple à ce qu'on peut espérer de la réduction de l'âge au premier vêlage).

Objectif de l'étude

Connaître les effets négatifs des mammites sur la fécondité et sur la fertilité des vaches.

Essentiel

- La première cause de réforme est l'infertilité (24 p. cent des cas de réforme), la seconde est les mammites (19 p. cent), selon Mc Dougall et coll (2016).

- Réussir à maintenir les vaches plus longtemps dans le troupeau est un levier d'impact économique majeur.

ÉDITION SPÉCIALE

Reproduction interdite

Toute reproduction ou représentation, intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, de la présente publication sans autorisation est illicite et constitue une contrefaçon. L'autorisation de reproduire un article dans une autre publication doit être obtenue auprès de l'éditeur, NÉVA. L'autorisation d'effectuer des reproductions par reprographie doit être obtenue auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (C.F.C.).

Tableau 1 - Rentabilité d'une vache laitière au cours de sa carrière

(d'après Cogedis)

Réforme après	Nombre de lactations				
	Une	Deux	Trois	Quatre	Cinq
● Production totale	8001 L	16 881 L	25 907 L	34 208 L	45 509 L
● Recettes 300 € / 1000 L	2 400 €	5 064 €	7 772 €	10 262 €	12 753 €
● Élevage génisse 28 mois	1 340 €	1 340 €	1 340 €	1 340 €	1 340 €
● Charges 215,70 € / 1000 L	1 726 €	3 641 €	5 588 €	7 379 €	9 169 €
● Coût	3 066 €	4 981 €	6 928 €	8 719 €	10 509 €
● Marge brute	- 666 €	83 €	844 €	1 544 €	2 244 €
● Marge brute par lactation supplémentaire		+ 749 €	+ 761 €	+ 700 €	+ 700 €

Essentiel

■ Pour augmenter la longévité des vaches, il est important de diminuer les conséquences des mammites sur les performances ultérieures de reproduction.

→ Une vache devient ainsi rentable à la fin de sa deuxième lactation (*tableau 1, encadré chiffres*).

CONSÉQUENCE MÉCONNUE DE LA MAMMITE : L'INFÉCONDITÉ

● Dans ce contexte, il devient important d'envisager les moyens d'augmenter la longévité des vaches. L'un d'entre eux, s'agissant de deux maladies les plus fréquemment rencontrées en élevage laitier, est de diminuer les conséquences des mammites sur les performances ultérieures de reproduction. En effet, une vache atteinte de mammite peut être réformée en raison des conséquences du phénomène mammaire lui-même (taux cellulaire élevé, arrêt de production du quartier, baisse de production sur la lactation), mais aussi en raison de l'infécondité induite par la mammite.

● La survenue d'une mammite, même pour les formes cliniques les plus banales, est associée à une augmentation de l'intervalle vêlage - première insémination (+ 10 à 38 jours par rapport à des vaches indemnes) et surtout, d'une augmentation de la durée de l'intervalle vêlage-insémination fécondante (+ 21 à + 52 jours).

● Le taux de réussite en première insémination diminue fortement, et le nombre d'inséminations nécessaires pour obtenir une gestation est supérieur chez les vaches ayant été atteintes de mammite au cours de la lactation considérée (de + 0,4 à + 1,5) (Barker et coll 1998 [2], Schrick et coll 2001 [35], Santos et coll 2004 [33], Hockett et coll 2005 [13], Huszenica et al 2005 [15], Gunay et

Gunay 2008 [17], Ahmadzadeh et coll 2009 [1], Pinedo et coll 2009 [30], Ahmadzadeh et coll 2009 [1], Fuenzalida et coll 2015 [6]).

→ Au total, le risque de réforme est multiplié par 1,3 à 2 chez les vaches développant une mammite.

● D'un point de vue pratique, ces conséquences de la mammite sur les performances de reproduction sont rapportées dans de nombreux pays dans le monde, non seulement chez les vaches laitières Holstein, hautes productrices (Chebel et coll 2004 [4]), mais aussi sur des vaches à niveau de production plus modeste, telles que des vaches Jersaises (Barker et coll 1998 [2], Schrick et coll 2001 [35]) ou des vaches à deux fins, allaitantes et laitières (Nava-Trujillo et coll 2010 [28]).

● Ces effets délétères sont visibles même si la mammite intervient longtemps avant l'insémination (Santos et coll 2004 [33]), même pour des formes cliniques de faible gravité et y compris pour les formes subcliniques (Schrick et coll 2001 [35], Lavon et coll 2011b [21]), et quel que soit le germe impliqué (Gram négatifs et positifs).

Un effet à distance de l'insémination, avant ou après

● La mammite a un impact négatif sur les performances de reproduction, qu'elle intervienne avant la première insémination, entre la première insémination et l'insémination fécondante ou au delà de l'insémination fécondante (*figure 2*).

● La phase la plus "à risque" en termes de conséquences d'une mammite sur les performances de reproduction se situe dans

Chiffres

■ Le risque de réforme est multiplié par 1,3 à 2 chez les vaches développant une mammite.

édition spéciale - mammites et performances de reproduction chez la vache

une fenêtre de 3 semaines avant l'insémination jusqu'à 30 jours après celle-ci (Loeffler et coll 1999 [24], Perrin et coll 2007 [29], Herlt et coll 2010 [10], Lavon et coll 2011b [21], Hudson et coll 2012 [14]).

- Ceci est vrai, y compris pour les formes subcliniques : un taux cellulaire supérieur à 400 000 cellules par ml 2 mois avant l'insémination ou au cours des 30 jours qui suivent l'insémination diminue significativement les performances de reproduction (Hudson et coll 2012 [11]).

- Si la maladie intervient avant la première insémination, la chute du taux de réussite à l'insémination artificielle (IA) est encore aggravée par un retard de reprise de la cyclicité (augmentation de l'intervalle vêlage-première insémination).

- Globalement, l'impact d'une mammité avant insémination reste plus important que si celle-ci intervient après l'insémination (Loeffler et coll 1999 [24]). Plus le délai qui s'écoule entre la mammité et l'insémination est court, plus les chances de réussite de cette insémination sont faibles (Loeffler et coll 1999 [24], Perrin et coll 2007 [29], Hudson et coll 2012 [14]).

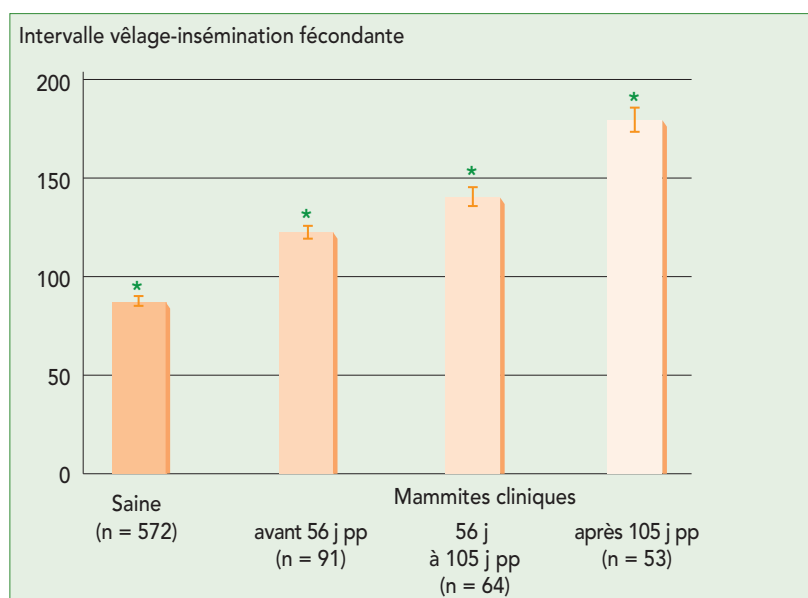
Mammité clinique et subclinique

- Ces perturbations apparaissent aussi alors que la mammité reste subclinique (Schrick et coll 2001 [35], Hudson et coll 2012 [14], *figure 3*). Une mammité subclinique intervenant dans les 30 jours qui précèdent l'IA diminue les chances de gestation avec un odd ratio de 3,7 (Moore et coll 2005 [27]). Globalement, le seuil critique du taux cellulaire du lait est de 300 000 cellules par ml (Moore et coll 2005 [27], Perrin et coll 2007 [29], Pinedo et coll 2009 [30], Hudson et coll 2012 [14]). Mais Lavon et coll (2011b) [21] mettent en évidence un effet sur le taux de réussite à l'IA dès 150 000 cellules par ml.

- Les effets sont en général inférieurs à ceux des formes cliniques et les conséquences des formes subcliniques sont d'autant plus marquées que le taux cellulaire individuel est élevé (Hudson et coll 2012 [14]). Par exemple, en ce qui concerne les avortements, les mammites subcliniques intervenant au cours des 90 premiers jours de gestation augmentent le risque d'avortement d'un facteur 1,22 (Pinedo et coll 2009 [30]) (contre 2,7 pour les formes cliniques selon Risco et coll 1999 [32]). Même si Schrick et

Figure 2- Impact d'une mammité sur l'intervalle vêlage-insémination fécondante en fonction de son moment de survenue post partum sur 967 vaches laitières*

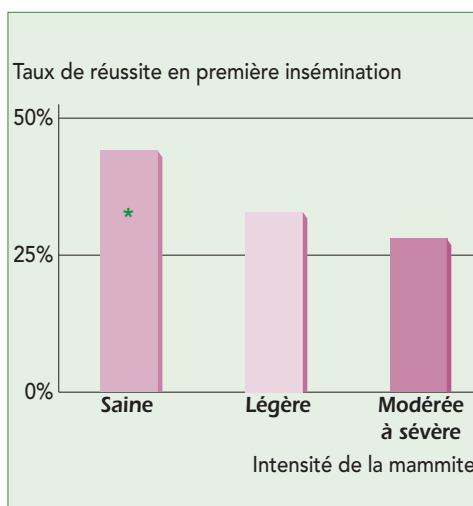
(D'après Ahmadzadeh et coll 2011 [1])



* p < 0,05

Figure 3 - Impact d'une mammité sur les performances de reproduction en fonction de sa gravité clinique

(D'après Fuenzalida et coll 2015 [6] sur 3164 inséminations premières)



* p < 0,001

coll (2001) [35] constatent des effets équivalents entre une mammité clinique et subclinique avant la première IA, ils constatent que lorsqu'une vache atteinte de mammité subclinique avant la première IA déclenche une forme clinique entre cette IA et le diagnostic de gestation, l'effet délétère est supérieur à celui des mammites cliniques seules.

En pratique

La mammité a un impact négatif sur les performances de reproduction, qu'elle intervienne avant la 1^{ère} insémination, entre la 1^{ère} insémination et l'insémination fécondante ou au delà de l'insémination fécondante.

ÉDITION SPÉCIALE

édition spéciale - Mammites et performances de reproduction chez la vache

LA MAMMITE PERTURBE LA REPRODUCTION PAR DE TRÈS NOMBREUSES VOIES

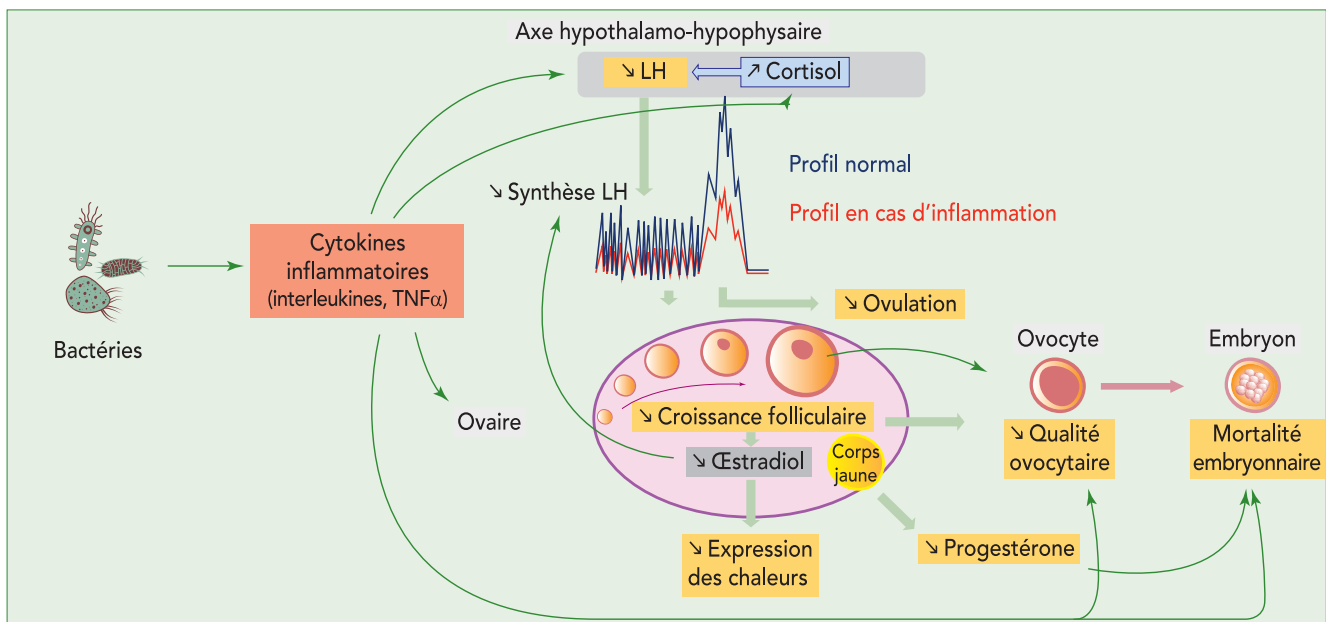
- De nombreuses étapes du processus de reproduction sont perturbées par les mammites, et les mécanismes par lesquels elles interviennent sont multiples. Axe hypothalamo-hypophysaire, ovaire (et dans celui-ci, follicule, corps jaune, ovocyte) et embryon sont affectés (*figure 4*). Bien que le point de départ soit la contamination bactérienne de la mamelle, les effets sur la reproduction sont bien plutôt dus à la cascade inflammatoire provoquée par cette invasion que par les composants bactériens eux-mêmes.
- Ainsi, la contamination de la mamelle par des pathogènes induit la synthèse de

cytokines par les cellules immunitaires, première étape de la réponse innée, l'inflammation constituant la première défense de l'organisme. Les taux locaux et circulants de plusieurs cytokines inflammatoires (interleukine (IL) 1alpha, 1bêta, IL6, IL8, IL10 et IL12, TNFalpha, interféron alpha) augmentent. Outre leur action toxique propre sur la reproduction (*voir plus loin*), ces molécules induisent également la synthèse par les cellules immunes et par d'autres tissus (comme l'endomètre) de médiateurs lipidiques, au premier rang desquels les prostaglandines F2alpha (PGF2 α) et l'oxyde nitrique (NO) (Hansen et coll 2004 [9]).

→ Ces différents facteurs agissent au niveau central et périphérique (*encadré 1*).

Figure 4 - Les étapes du processus de reproduction perturbées par la mammite sont nombreuses

ce sont les cytokines inflammatoires, plus que les bactéries, qui sont en cause



Encadré 1 - Le choix des paramètres d'exposition et des incidences

Action centrale

● Les cytokines affectent l'activité du système hypothalamo-hypophysaire. En premier lieu, la sécrétion de LH est réduite, le pic préovulatoire de LH est supprimé ou a minima, plus tardif et de plus faible ampleur. Cet effet direct sur LH est renforcé par une augmentation de la cortisolémie. La LH intervenant non seulement dans l'induction de l'ovulation (pic préovulatoire) mais aussi dans la fin de la croissance folliculaire, la production folliculaire d'œstadiol (responsable des comporte-

ments de chaleurs), les conséquences de l'inflammation sont nombreuses. La moindre synthèse d'œstrogènes explique les chaleurs silencieuses (Hockett et coll 2005 [13]), et l'insuffisance de leur rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire diminue encore le pic préovulatoire de LH. Les anomalies du pic de LH se traduisent cliniquement par de l'anovulation (Suzuki et coll 2001 [36], Lavon et coll 2008, 2010 [18, 19]), et par la formation de kystes ovariens.

● Il n'est donc pas indispensable que

les cytokines inflammatoires induisent une hyperthermie pour perturber la reproduction. Si elles provoquent au niveau du système nerveux central une hyperthermie, celle-ci est susceptible d'altérer la qualité de l'ovocyte contenu dans les plus gros follicules et de tuer les embryons au cours des trois premiers jours qui suivent la fécondation. L'hyperthermie affecte également l'ovocyte contenu dans les follicules de plus petit diamètre, avec un effet retard sur la fertilité de l'ordre de 2 mois.

➤ Suite p. 7

Encadré 1 (suite) - Le choix des paramètres d'exposition et des incidences

Action ovarienne

- **Les actions ovariennes des cytokines inflammatoires sont multiples.**

Les médiateurs de l'inflammation peuvent perturber la folliculogénèse, précoce ou tardive, ainsi que le fonctionnement et la survie du corps jaune.

- **Dans les mammites subcliniques spontanées, c'est la transition entre les follicules primaires et les follicules secondaires qui est perturbée, probablement via une réduction de la vascularisation du stroma ovarien et une fibrose de ce stroma (Rahman et coll 2012 [31]).**

Plus tardivement, les cytokines diminuent l'expression intrafolliculaire du récepteur à LH, élément central de la différenciation du follicule vers l'ovulation (Lavon et coll 2011a [20]). Elles diminuent l'activité stéroïdienne de la thèque et de la granulosa (Williams et coll 2008 [37], Lavon et coll 2011a [31]) : la quantité d'œstradiol sécrétée devient insuffisante pour induire le pic de LH préovulatoire et pour provoquer un comportement de chaleurs.

- **Comme déjà dit plus haut, la folliculogénèse perturbée est associée à des follicules moins bien différenciés : la qualité des ovocytes contenus dans ces follicules est donc moindre, au sens de leur aptitude à assurer le développement embryonnaire.**

- **Chez la vache, toute la première semaine du développement embryonnaire est dépendante des facteurs**

contenus dans l'ovocyte et qui sont stockés au cours de la folliculogénèse. Les cytokines inflammatoires peuvent ainsi avoir un impact retard sur la reproduction : il faut environ 5 à 6 mois à un follicule primordial bovin pour éventuellement atteindre l'ovulation ; si la mammite intervient dans les 60 derniers jours de croissance, elles (en particulier le TNFalpha) sont susceptibles de perturber l'acquisition de la qualité ovocytaire.

→ C'est d'ailleurs ainsi que l'on explique comment une mammite du début de lactation peut avoir un impact jusqu'après la mise à la reproduction.

- **Autre conséquence de la faible stimulation par la LH du follicule en fin de croissance ainsi que de la moindre expression de récepteurs à LH dans la granulosa : le diamètre du follicule ovulatoire est plus petit qu'en temps normal (croissance finale diminuée par l'insuffisance de sécrétion de LH). Si l'ovulation a lieu, le corps jaune formé secrète moins de progestérone, contribuant à la mortalité embryonnaire précoce.**

- **L'inflammation a de plus une action indirecte sur le corps jaune : stimulant la synthèse de prostaglandines F2 alpha par les cellules blanches, les cytokines inflammatoires peuvent induire une lutéolyse prématurée, d'où des cycles courts, et si la vache a été inséminée, de la mortalité embryonnaire,**

voire fœtale jusqu'au troisième mois de gestation (avant que le placenta ne prenne significativement le relais du corps jaune en termes de synthèse de progestérone, soit vers 100 jours de gestation).

Effet direct sur l'embryon

- **Après fécondation, les PGF2alpha perturbent directement le développement embryonnaire, indépendamment de leur effet lutéolytique, de même que l'oxyde nitrique (NO). Quant au TNF alpha, il augmente l'apoptose dans les cellules embryonnaires (Hansen et coll, 2004 [9]).**

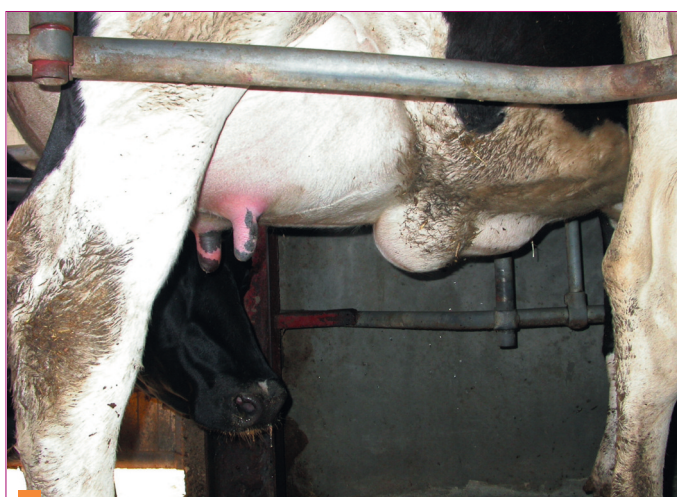
- **L'expérience de Hill et Gilbert (2005) [11] montre clairement que l'inflammation par elle-même, indépendamment de toute présence bactérienne, inhibe le développement embryonnaire : ces auteurs ont injecté du milieu de culture pour embryons dans l'utérus de vaches saines d'une part, et, d'autre part, dans l'utérus de vaches chez lesquelles une inflammation avait été induite par administration de glycoprotéine d'huître (donc sans aucune intervention bactérienne). Les milieux ainsi conditionnés ont été récupérés, puis ont été utilisés pour la culture d'embryons produits *in vitro*.**

- **Au bout de 2 jours de culture, les taux de développement ainsi que le nombre de cellules des embryons cultivés en milieu inflammatoire étaient inférieurs à ceux des embryons cultivés en milieu "sain".**

POURQUOI LA VACHE NE PARVIENT-ELLE PAS À JUGULER L'INFLAMMATION ?

- L'inflammation est au départ un phénomène physiologique, destiné à juguler le développement de pathogènes tels que les bactéries envahissant la mamelle. Une fois les bactéries éliminées, les voies pro-inflammatoires sont progressivement désactivées et l'inflammation s'éteint.

- **Dans la situation particulière de la vache post-partum, l'inflammation au contraire persiste anormalement (figure 5). Cette dérégulation du système inflammatoire est liée au début de lactation, qui s'accompagne d'un déficit énergétique et d'un stress oxydant massif (Sordillo et Raphael 2013 [34], Bradford et coll 2015 [3]).**



1 L'inflammation est au départ un phénomène physiologique, destiné à juguler le développement de pathogènes tels que les bactéries envahissant la mamelle (photo X. Berthelot, ENV Toulouse).

Figure 5 - Contexte particulier du post-partum favorable à la persistance d'une inflammation

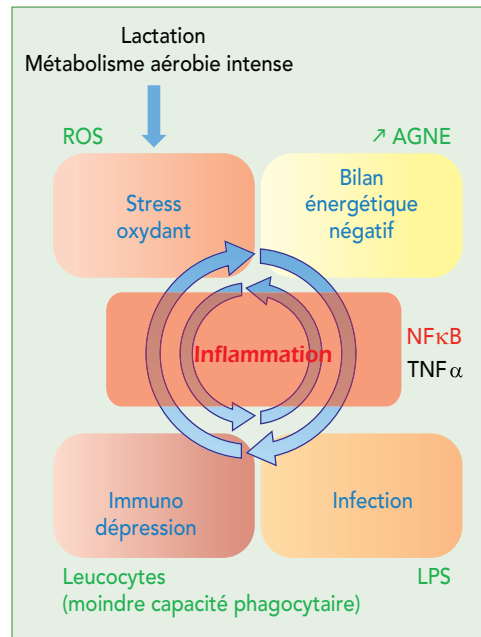
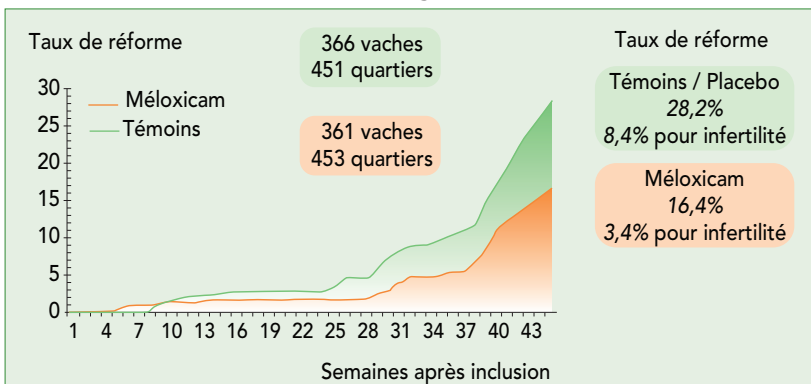


Figure 6 - Intérêt d'une injection de méloxicam comme traitement adjuvant d'une mammite. Impact sur le taux de réforme, et en particulier sur le taux de réforme pour infertilité
(D'après Mc Dougall et al (2009))



NOTE

* [http://www.journalofdairy-science.org/article/S0022-0302\(16\)00017-5/pdf](http://www.journalofdairy-science.org/article/S0022-0302(16)00017-5/pdf)

— Encadré 2 - Les critères d'exclusion —

Les critères d'exclusion ont été :

- les cas de mammite grave : température rectale supérieure à 40°C, déshydratation ou décubitus ;
- les vaches ayant reçu un traitement antibiotique ou anti inflammatoire non stéroïdien au cours des quatorze jours précédents ;
- les vaches déjà diagnostiquées gestantes au cours de la lactation ;
- les vaches présentant des lésions graves des trayons ;
- les vaches dont le taux cellulaire du lait dépassait 200 000 cellules/ml lors de deux contrôles précédant la mammite clinique.

L'ADMINISTRATION DE MÉLOXICAM DIMINUE LES EFFETS DÉLÉTÈRES DE LA MAMMITE SUR LA REPRODUCTION

Compte tenu du rôle pivot que joue l'inflammation elle-même dans les perturbations qu'exercent les mammites sur la fonction de reproduction, la question de l'addition d'un anti-inflammatoire comme traitement adjuvant du traitement antibiotique devient très pertinente.

Un premier essai prometteur

- Dès 2009, sur des vaches atteintes de mammite, Mc Dougall et coll avaient déjà comparé l'effet d'un traitement antibiotique administré par voie intramusculaire (pénéthamate) selon qu'il était ou non complété par une injection de méloxicam (Metacam®) [26].

- Outre l'effet sur la santé mammaire (objectif central de l'essai), l'adjonction du méloxicam avait été associée à une réduction du taux de réforme sur la lactation, et en particulier à une diminution du taux de réforme pour infertilité (figure 6).

- Néanmoins, les performances de reproduction n'avaient pas été évaluées par elles-mêmes dans l'essai, et ce protocole avait été conduit en Nouvelle Zélande (donc dans des conditions d'élevage et avec des niveaux de production très différents de ceux connus en Europe).

Un essai ciblé en conditions européennes

- L'essai publié cette année (Mc Dougall et coll 2016 [25], article en libre accès sur le site de la revue *JOURNAL OF DAIRY SCIENCE** avait pour objectif central l'analyse de l'effet du méloxicam comme traitement adjuvant en cas de mammite clinique sur les performances de reproduction des vaches.

Population étudiée

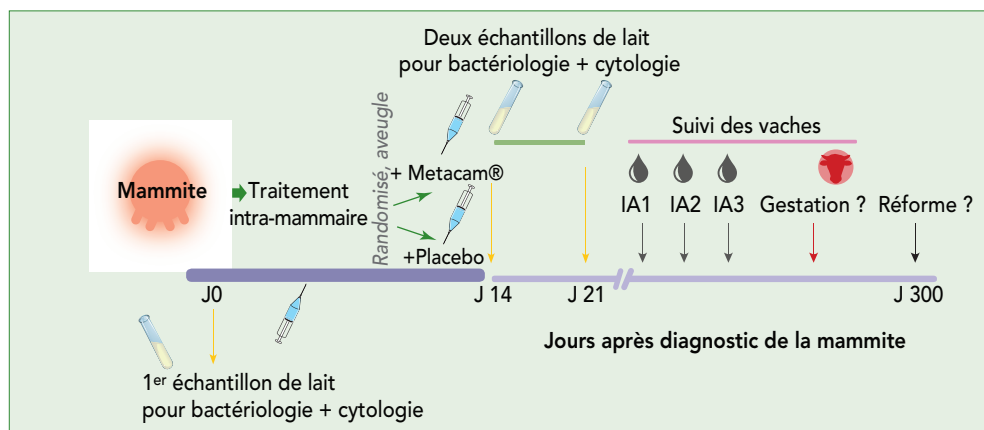
- Les vaches ont été recrutées dans six pays européens (Belgique, France, Italie, Espagne, Pays-Bas, Royaume Uni).

Elles provenaient de 10 sites différents et étaient issues de 61 élevages de plus de 50 vaches. Ce nombre élevé permet de refléter des conditions d'élevage variées. En outre, grâce au nombre élevé d'élevages et d'animaux, les résultats n'en sont que plus probants. Toutes les vaches ont développé une mammite clinique d'intensité modérée au cours des 120 premiers jours de lactation :

édition spéciale - mammites et performances de reproduction chez la vache

Figure 7 - Protocole expérimental

(d'après Mac Dougall et coll, 2016)



un quartier présentait chaleur et gonflement.

Les cas de mammites sévères ont été exclus (*encadré 2 critères d'exclusion*).

Protocole

- Toutes les vaches ont été prises en charge avec un traitement antibiotique par voie intra-mammaire du quartier atteint (200 mg céfalexine + 100 000 UI kanamycine – Ubrolexin®, Boehringer Ingelheim), complété chez la moitié d'entre elles par une injection de méloxicam (0,5 mg/kg par voie sous-cutanée ; Metacam® 20 mg/kg 2,5 ml/100 kg) ; l'autre moitié a reçu une injection d'un placebo, à savoir l'excipient de la solution de méloxicam, sans qu'il ne soit possible de les distinguer à l'œil (*figure 7*). Le premier groupe (antibiotique + méloxicam) est nommé "groupe traité", tandis que le lot recevant l'antibiotique et le placebo est nommé "groupe témoin".

L'investigateur chargé de l'inclusion réalisait les injections à l'aveugle (sans connaissance de la nature du produit injecté), en suivant les numéros de flacons indiqués sur une liste randomisée.

- Les éleveurs étaient ensuite autorisés à traiter de nouveau les cas s'ils l'estimaient nécessaires. La réalisation de ces traitements ultérieurs a été enregistrée.

- Les vaches ont ensuite été mises à la reproduction et inséminées selon les pratiques habituelles des élevages. Un diagnostic de gestation a été réalisé entre 26 et 270 jours après l'insémination.

Comparabilité des lots expérimentaux

- La comparabilité des deux lots (traité par le méloxicam ou non) à l'inclusion a été vérifiée : en particulier, l'âge, l'aspect du lait, le résul-



2 Trois types d'effets ont été explorés : l'effet sur la santé mammaire, sur le taux de réforme et, objectif principal de l'article, sur les performances de reproduction (photo D. Raboisson, ENV Toulouse).

tat des *california mastitis tests*, les taux cellulaires du lait, les résultats des examens bactériologiques du lait ont été statistiquement comparables. Les températures rectales ne différaient pas entre les deux lots : $38,6 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dans le lot traité vs $38,7 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dans le lot témoin (rappelons qu'il s'agit de mammites d'intensité modérée).

- Seules les dates d'apparition des mammites ont différencié : $49,7 \pm 35$ jours post-partum dans le lot méloxicam contre $41,5 \pm 35,2$ jours dans le lot témoin. Il s'agissait donc bien de mammites de début de lactation.

Résultats

- Trois types d'effets ont été explorés : l'effet sur la santé mammaire, sur le taux de réforme et enfin, objectif principal de l'article, sur les performances de reproduction.

ÉDITION SPÉCIALE

édition spéciale - mammites et performances de reproduction chez la vache

Encadré 3 - Effets du méloxicam comme traitement adjuvant sur la guérison mammaire

● L'adjonction de méloxicam s'accompagne d'une amélioration du taux de guérison bactériologique, mais le nombre de vaches et de quartiers retraités ne différaient pas entre le lot traité (16,4 %) et le lot témoin (19,0 % ; $p = 0,44$; *tableau 2*).

Dans l'essai de 2009, les taux d'échecs et de récidives étaient également équivalents dans les deux lots (22 % vs 25 %).

● Les taux cellulaires n'étaient améliorés ni au bout de 14, ni au bout de 21 jours après le traitement.

● Dans l'essai précédent de Mc Dougall et coll (2009), les auteurs annoncent une amélioration globale des taux cellulaires avec le méloxicam, tous temps confondus.

Lorsque les analyses réalisées à 7, 14 et 21 jours après traitement sont comparées en masse (sans distinction du jour de prélèvement), le taux cellulaire est de 550 ± 48 milliers de cellules/ml pour le lot méloxicam vs 711 ± 62 pour le lot témoin ($p < 0,001$). Néanmoins, la comparaison aux trois dates de prélèvement ne montre aucune différence (*figure 8*).

Figure 8 - Impact du méloxicam comme traitement adjuvant des mammites modérées

Effet sur la santé mammaire
LnSCC : logarithme du taux cellulaire du lait

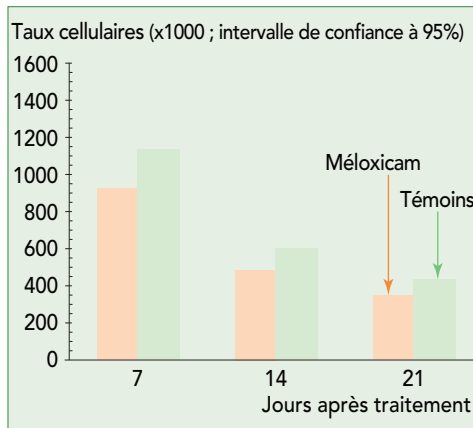


Figure 9 - Impact du méloxicam sur le taux et le délai de réforme des vaches

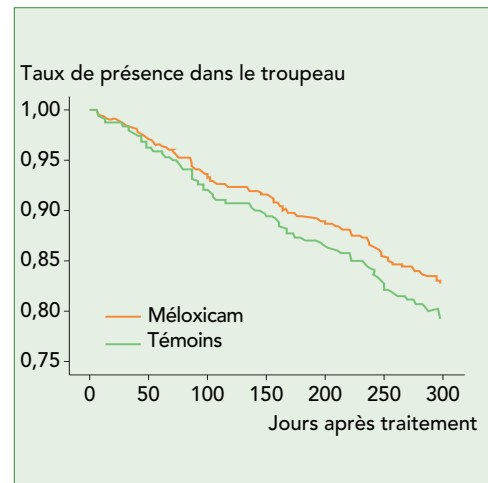


Tableau 2 - Intérêt d'un traitement adjuvant de méloxicam en cas de mammite modérée : performances de reproduction

	Méloxicam	Témoin	Risque relatif Significativité
● Taux de guérison bactériologique	67,8%	56,3%	RR = 1,99 P = 0,012
● Taux de nouvelles infections	52,9%	49,5%	P = 0,08
● Statut final non infecté	29,6%	29,3%	NS
● Ln SCC Day 14	5,94 ± 1,98	6,03 ± 2,1	NS
● Ln SCC Day 21	5,94 ± 2,12	5,9 ± 2,19	NS
● Nombre quartiers retraités dans les 30 j	16,4%	19%	NS

● L'impact du méloxicam sur la guérison mammaire est présenté dans l'*encadré 3*.

Réforme

● Aucune différence dans les taux ni dans la vitesse de réforme au cours des 300 jours qui suivent le vêlage n'a été observée dans

cet essai entre les deux lots (*figure 9*), contrairement aux résultats de l'étude précédente (*figure 6*).

● Les taux de réforme pour infertilité n'étaient en particulier, pas différents (9 sur 36 vs 9 sur 46).

ÉDITION SPÉCIALE

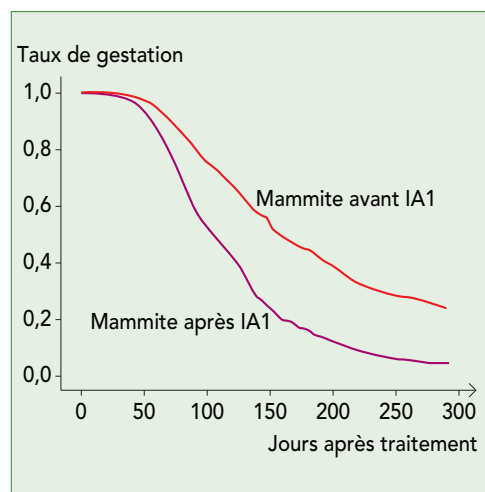
Tableau 3 - Intérêt d'un traitement adjuvant de méloxicam en cas de mammite modérée
Performances de reproduction

Réforme après	Méloxicam	Témoins	Significativité
● Taux de réussite IA 1	33%	24%	RR = 1,68 P = 0,02
● Taux de réussite IA 2	32%	28%	NS
● Taux de réussite IA 3	35%	25%	NS
● Taux de gestation J120pp	42%	33%	P = 0,05
● Taux de gestation J200pp	65%	60%	NS
● Taux de gestation final	86%	88%	NS
● Nombre d'IA par IAF (toutes)	2,46	2,70	P = 0,04
● Nombre d'IA par IAF (gravides)	2,43	2,92	P = 0,009
● Intervalle vêlage - IA1 (jours)	77 [73 - 81]	78 [75 - 81]	NS
● Intervalle vêlage - IAF (jours)	132 [122 - 142]	154 [136 - 172]	NS

Figure 10 - Impact d'une mammite sur le taux de gestation selon le moment d'apparition de la mammite

D'après McDougall et coll, 2016.

Lot méloxicam : 250 vaches ; lot témoin : 252 vaches



Reproduction

● En l'absence d'un lot de vaches saines (au sens d'indemnes de mammite), l'objectif de cet essai n'était pas d'objectiver les conséquences d'une mammite sur les performances de reproduction.

● Cet essai met en évidence l'impact du moment d'apparition de la mammite par rapport à la première insémination : l'effet délétère d'une mammite sur la fécondité (au sens de la rapidité d'une vache à devenir gestante après le vêlage) est dans cet essai supérieur lorsque la mammite est survenue avant la première insémination plutôt qu'après (figure 10).

● Les performances de reproduction des deux lots sont présentées dans le **tableau 3**.

Taux de réussite à l'IA

● Le taux de réussite en première insémination est nettement supérieur dans le lot méloxicam : 33 p. cent contre 24 p. cent dans le lot témoin ($p = 0,02$ sur 442 vaches) bien que les premières inséminations aient été pratiquées aux mêmes délais post partum (77 jours dans le lot méloxicam vs 78 dans le lot témoin).

● Pour les rangs d'insémination suivants, la même supériorité du lot méloxicam est observée : + quatre points en IA2 et + 10 points en IA3, mais la différence n'est plus significative, probablement du fait des effectifs moindres (314, puis 203).

Pour mémoire, le taux de réussite moyen en race Holstein en France est de 37 p. cent (Le Mezec et coll 2014 [23]) : s'agissant de vaches atteintes de mammite modérée dans les deux groupes de l'essai, il est attendu que le taux de réussite à l'IA soit inférieur à celui de la population générale.

● Rappelons que l'objectif de l'article n'est pas de démontrer l'impact des mammites sur la reproduction, il ne compare donc pas les performances de reproduction des vaches atteintes à celles des vaches saines.

Nombre d'inséminations par insémination fécondante

● Au total, le nombre d'inséminations par insémination fécondante est nettement diminué dans le lot méloxicam, que l'on prenne en compte toutes les vaches, ou uniquement les vaches finalement gravides.

Références

- Ahmadzadeh A, Frago F, Shafii B, coll. Effect of clinical mastitis and other diseases on reproductive performance of Holstein cows. *Anim reprod Sci* 2009;112; 273-82.
- Barker AR, Schrick FN, Lewis MJ, coll. Influence of clinical mastitis during lactation on reproductive performance on Jersey cows. *J. Dairy Sci* 1998;81;1285-90.
- Bradford BJ, Yuan K, Farney JK, coll. Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old flame. *J Dairy Sci*. 2015;98:6631-50.
- Chebel RC, Santos JE, Reynolds JP, coll. Factors affecting conception rate after artificial insemination and pregnancy loss in lactating dairy cows. *Anim Reprod Sci* 2004;84;239-55.
- Durel L, Guyot H, Théron L. *Vade-Mecum des mammites bovines*. Ed. Med'Com. 2011. 252
- Fuenzalida MJ, Fricke PM, Ruegg PL. The association between occurrence and severity of subclinical and clinical mastitis on pregnancies per artificial insemination at first service of Holstein cows. *J Dairy Sci*. 2015;98;1-15.
- Gunay A, Gunay U. Effects of clinical mastitis on reproductive performance in Holstein Cows. *Acta Vet Brno* 2008;77;555-60.
- Halasa T, Huijjs K, Østerås O, et coll. Economic effects of bovine mastitis and mastitis management: A review. *Vet Q* 2007;29;18-31.
- Hansen PJ, Soto P, Natzke RP. Mastitis and fertility in cattle – possible involvement of inflammation or immune activation in embryonic mortality. *Am J Reprod Imm.* 2004;51;294-301.
- Hertl JA, Gröhn YT, Leach JD. Effects of clinical mastitis caused by gram-positive and gram-negative bacteria and other organisms on the probability of conception in New York State Holstein dairy cows. *J Dairy Sci* 2010;93;1551-60.
- Hill J, Gilbert R. Reduced quality of bovine embryos cultured in media conditioned by exposure to an inflamed endometrium. *Aust Vet J* 2008;86;312-6.
- Hobe M, Chastant-Maillard S. Impact économique de la reproduction en système laitier. *Point vét.* 2009;40;135-7.
- Hockett ME, Almeida RA, Rohrbach NR, coll. Effects of induced clinical mastitis during preovulation on endocrine and follicular function. *J Dairy Sci* 2005;88;2422-31.
- Hudson CD, Bradley AJ, Breen JE, coll. Associations between udder health and reproductive performance in United Kingdom dairy cows. *J Dairy Sci* 2012;95;3683-97.
- Huszenicza G, Jánosi S, Kulcsár M, coll. Effects of clinical mastitis on ovarian function in post-partum dairy cows. *Reprod Dom Anim*. 2005;40;199-20.
- Koeck A, Miglior F, Kelton DF, coll. Health recording in Canadian Holsteins : Data and genetic parameters. *J Dairy Sci* 2012;95;4099-108.
- Laven R, Chambers P, Stafford K. Using non-steroidal anti-inflammatory drugs around calving: maximizing comfort, productivity and fertility. *Vet J* 2012;192;8-12.
- Lavon Y, Leitner G, Goshen T, coll. Exposure to endotoxin during estrus alters the timing of ovulation and hormonal concentrations in cows. *Theriogenology* 2008;70;956-67.
- Lavon Y, Leitner G, Voet H, coll. Naturally occurring mastitis effects on timing of ovulation, steroid and gonadotrophic hormone concentrations, and follicular and luteal growth in cows. *J Dairy Sci* 2010;93;911-21.

► Suite p. 12

Références (suite)

20. Lavon Y, Leitner G, Klipper E. Subclinical, chronic intramammary infection lowers steroid concentrations and gene expression in bovine preovulatory follicles. *Dom Anim Endocr* 2011a;40:98-109.
21. Lavon Y, Ezra E, Leitner G, coll. Association of conception rate with pattern and level of somatic cell count elevation relative to time of insemination in dairy cows. *J Dairy Sci* 2011b;94:4535-38.
22. Lavon Y, Leitner G, Moallem U, coll. Immediate and carryover effects of Gram-negative and Gram-positive toxin-induced mastitis on follicular function in dairy cows. *Theriogenology* 2011c;76:942-95.
23. Le Mezec P, Barbat-Leterrier A, Barbier S, coll. Fertilité des principales races laitières. Bilan 1999-2012. Ed Institut de l'élevage, Paris 2014 42 p.
24. Loeffler SH, de Vries MJ, Schukken YH. The effects of time of disease occurrence, milk yield, and body condition on fertility of dairy cows. *J Dairy Sci* 1999;82:2589-604.
25. McDougall S, Abbeloos E, Piepers S, coll. Addition of méloxicam to the treatment of clinical mastitis improves subsequent reproductive performance. *J. Dairy Sci.* 2016;99:1-17.
26. McDougall S, Bryan MA, Tiddy RM, Effect of treatment with the nonsteroidal anti-inflammatory méloxicam on milk production, somatic cell count, probability of re-treatment, and culling of dairy cows with mild clinical mastitis. *J Dairy Sci.* 2009;92:4421-31.
27. Moore DA, Overton MW, Chebel RC, coll. Evaluation of factors that affect embryonic loss in dairy cattle. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226;1112-8.
28. Nava-Trujillo H, Soto-Belloso E, Hoet AE, Effects of clinical mastitis from calving to first service on reproductive performance in dual-purpose cows. *Anim Reprod Sci* 2010;121;12-6.
29. Perrin L, Bostelmann RW, Sheldon IM. Reduced conception rates associated with bovine mastitis during a "window of opportunity". *Vet Rec* 2007;161;61-2.
30. Pinedo PJ, Melendez P, Villagomez-Cortes JA, coll. Effect of high somatic cell counts on reproductive performance of Chilean dairy cattle. *J Dairy Sci* 2009;92;1575-80.
31. Rahman MM, Mazzilli M, Pennarossa G, et coll. Chronic mastitis is associated with altered ovarian follicle development in dairy cattle. *J Dairy Sci* 2012;95;1885-93.
32. Risco CA, Donovan GA, Hernandez J Clinical mastitis associated with abortion in dairy cows. *J Dairy Sci* 1999;82;1684-9.
33. Santos JE, Cerri RL, Ballou MA, coll. Effect of timing of first clinical mastitis occurrence on lactational and reproductive performance of Holstein dairy cows. *Anim. Reprod. Sci* 2004; 80;31-45.
34. Sordillo LM, Raphael W. Significance of metabolic stress, lipid mobilization, and inflammation on transition cow disorders. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2013;29;267-78.
35. Schrick FN, Hockett ME, Saxton AM, et coll. Influence of subclinical mastitis during early lactation on reproductive performance. *J Dairy Sci* 2001;84;1407-12.
36. Suzuki C, Yoshioka K, Iwamura S, coll. Endotoxin induces delayed ovulation following endocrine aberration during the proestrus phase in Holstein heifers. *Dom Anim Endocr* 2001;20;267-78.
37. Williams EJ, Sibley K, Miller AN, coll. The effect of *Escherichia coli* lipopolysaccharide and Tumor Necrosis Factor alpha on ovarian function. *Am J Reprod Immunol* 2008;60;462-73.

édition spéciale - mammmites et performances de reproduction chez la vache

- Dans le premier cas, l'efficacité des inséminations augmente de 10 p. cent et de 20 p. cent dans le second.

Taux de gestation

- Le taux de vaches gravides à 120 jours post-partum était supérieur dans le lot traité (figure 11), mais cette différence n'était plus significative à 200 jours post-partum.
- Au total, les chances de gestation avaient une tendance à être meilleures dans le groupe traité (hazard ratio = 1,21, p = 0,08).
- Trois cents jours après le vêlage, le même pourcentage de vaches se trouve gravide dans les deux lots.

Intervalle vêlage - insémination fécondante

- L'intervalle vêlage - insémination fécondante, bien que numériquement réduit de 22 jours dans le lot méloxicam, ne diffère pas significativement entre les deux lots.

Questions générées par cet essai

Le même effet pourrait-il être obtenu avec un autre anti-inflammatoire ?

- À l'heure actuelle, aucune donnée n'ayant été générée avec un autre anti-inflammatoire, ni avec une autre voie d'administration (locale par exemple), il n'est pas possible d'anticiper leur effet sur les performances de reproduction des vaches atteintes de mammite.
- L'usage des corticoïdes semble devoir être exclu, s'agissant de vaches en début de lactation.

Quelle est la rentabilité de l'injection additionnelle de méloxicam ?

- Dans le contexte laitier difficile, une justification économique de ce surcoût serait intéressante.
- L'essai n'en propose pas, mais on peut rappeler le coût d'un jour improductif (estimé à 1,5 € en France, même s'il est certainement variable selon le système de production et selon le délai écoulé post-partum ; Hobe et Chastant-Maillard 2008 [12]), selon la recherche de la longévité de la vache, sans oublier la diminution de la fameuse "charge mentale" de l'éleveur : il s'agit de tenter de diminuer le risque d'apparition de problème ultérieur chez la vache, problème que l'éleveur aurait à détecter et à prendre en charge.

CONCLUSION

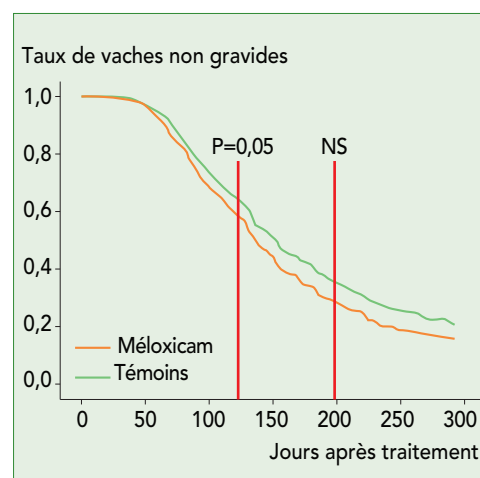
- Les résultats de l'essai de Mc Dougall et coll. (2016) montrent l'intérêt de l'administration de méloxicam en cas de mammite

Figure 11 - Intérêt d'un traitement adjuvant de méloxicam en cas de mammite modérée

Taux de gestation

D'après McDougall et al, 2016.

Lot méloxicam : 250 vaches ; lot témoin : 252 vaches



modérée pour réduire la détérioration de certains paramètres de reproduction.

- Les points marquants sont une amélioration du taux de réussite à l'insémination (amélioration par rapport au taux de vaches atteintes de mammites non traitées par le méloxicam), la réduction du nombre d'inséminations nécessaires pour obtenir une gestation, et secondairement, l'amélioration du taux de vaches gravides 120 jours post-partum.

- Au delà des bactéries, le phénomène inflammatoire par lui-même joue donc un rôle important dans les conséquences de la mammite. Si l'infection joue un rôle local, l'inflammation générée et non correctement régulée par la vache, joue un rôle général et perturbe le processus de reproduction à de très nombreuses étapes (système nerveux central, ovaire, embryon).

Si les mammites interfèrent donc avec la reproduction via les cytokines inflammatoires circulantes, ce pourrait être le cas pour toute inflammation, quel que soit l'organe touché, qu'il s'agisse du pied ou de l'utérus par exemple.

- Compte-tenu de la fréquence de ces affections inflammatoires en post-partum, la question se pose de l'intérêt de l'administration systématique d'un anti-inflammatoire lors du vêlage par exemple ; mais outre la limite économique, les preuves d'efficacité cliniques et zootechniques sont pour l'instant insuffisantes pour supporter cette pratique (Laven et coll 2012 [17]). □