

Anti-inflammatoires et mammites

peu ou modérément graves quel intérêt ?

Guillaume Belbis

DMV, PhD, Dipl ECBHM
Pathologie des Animaux de Production et
Service Hospitalisation Grands Animaux
Ecole nationale vétérinaire d'Alfort
7, avenue du Général de Gaulle
94700 Maisons Alfort

Objectif pédagogique

■ Faire une revue des preuves de l'intérêt de l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la gestion médicale des mammites.

Essentiel

■ Une inflammation non maîtrisée ou persistante dans le temps se révèle délétère pour l'animal ou pour sa production.

■ Les conséquences de la fibrose lors de mammites chroniques sont également importantes.

■ Les mammites de plus faible intensité sont aussi associées à de la douleur.

Le traitement des mammites repose essentiellement sur l'utilisation de molécules antibiotiques, alors que les conséquences de l'infection mammaire sont principalement inflammatoires. Cet article propose une revue de l'intérêt d'un traitement AINS en complément de l'antibiothérapie.

Les mammites bovines résultent d'une inflammation consécutive à une infection, en général bactérienne. La thérapeutique, variable selon l'intensité de la mammites, repose toujours sur la mise en œuvre d'une antibiothérapie par voie intramammaire et/ou systémique.

● La décision d'adjoindre au traitement antibiotique classique un traitement anti-inflammatoire est le plus souvent prise lors de mammites cliniques sévères.

Une étude a ainsi souligné que les éleveurs laitiers et les vétérinaires reconnaissent la présence de douleur lors de mammites cliniques sévères [15].

En revanche, le traitement anti-inflammatoire est souvent absent lors de mammites cliniques de faible intensité et, a fortiori, de mammites subcliniques : ainsi, dans le référentiel de traitement des mammites édité par la SNGTV en 2013, le traitement anti-inflammatoire n'est recommandé que pour les mammites sévères [6].

● En raison des conséquences désormais connues de l'inflammation rencontrée lors de mammites (douleur, impact sur la fécondité, impact sur la guérison), la question de l'administration d'anti-inflammatoires (stéroïdien ou non stéroïdien) dans la gestion médicale des mammites doit être posée. Cet article se propose de faire une revue des preuves de l'intérêt de l'usage des AINS lors de mammites.

CONSÉQUENCES DE L'INFLAMMATION LORS DE MAMMITES DE FAIBLE GRADE

● Une mammites se caractérise par une inflammation du quartier. L'importance de cette inflammation varie selon le pathogène en cause ainsi qu'en fonction de certains facteurs liés à l'animal.

Si cette inflammation peut aller jusqu'au développement d'un choc toxique (cas des mammites graves), son importance ne doit pas être sous-estimée dans les autres circonstances.

● L'induction de plusieurs cytokines est observée suite à l'infection (même si cette induction varie selon les agents pathogènes), comme le TNF- α (qui joue un rôle central dans l'initiation de la réponse immunitaire primaire de la mammites lors de mammites sévères dues à des bactéries coliformes [31] ou l'IL-8 (rôle-clé en permettant l'attraction des leucocytes circulants [25]).

● La réponse cytokinique varie en fonction des bactéries : par exemple, la réponse TNF- α et IL-10 diffère lorsque des vaches sont inoculées par voie intramammaire par *E. coli*, *Klebsiella* ou *Serratia* (réponse plus forte avec *Klebsiella* qu'avec *E. coli*, elle-même plus élevée que celle observée avec *Serratia*) [3], expliquant au moins en partie les différences observées en terme de gravité et de durée d'infection entre ces trois bactéries [9, 13, 14].

● La réponse inflammatoire initiée dans la mammites conduit à l'afflux de neutrophiles depuis le secteur vasculaire : une fois arrivés au site de l'infection, ceux-ci vont phagocytoser et éliminer les bactéries par différents mécanismes. Les capacités bactéricides des PNN dans le lait sont néanmoins inférieures à celles observées pour les neutrophiles du sang [27, 28].

● Plusieurs facteurs peuvent faire varier le recrutement des neutrophiles :

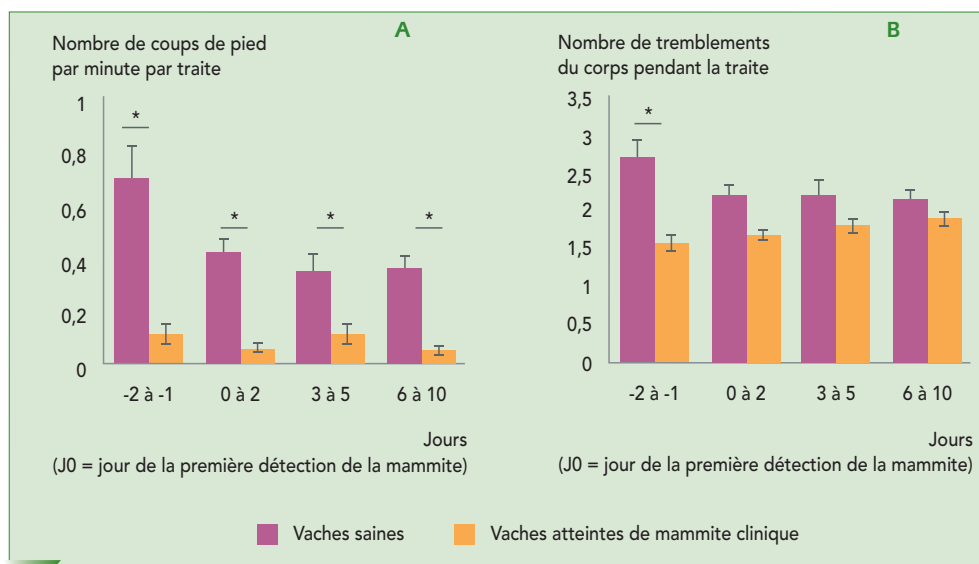
- le type de bactérie (par exemple avec un recrutement très rapide lors d'infection par *E. coli*, alors que l'infection par *S. aureus*

ÉDITION SPÉCIALE

■ Crédit Formation Continue :
0,05 CFC par article

Anti-inflammatoires et mammites peu ou modérément graves - quel intérêt ?

Figure 1 - Fréquence moyenne des coups de pieds portés (A) par les vaches et nombres de tremblements du corps (B) durant la traite dans un robot de traite par les vaches atteintes de mammite clinique ou par des vaches saines (d'après [11])



Les vaches atteintes de mammites recevaient un traitement antibiotique à J0, J1 et J2.
* : indique que la différence entre témoin et le

groupe mammites est statistiquement significative ($P < 0,05$).

conduit à un recrutement différé des neutrophiles, avec une diapédèse prolongée dans les temps [28] ;
- des facteurs liés au stade physiologique (notamment durant la période du péri-partum) [28] ;
- ou encore l'âge de l'animal [12].

→ Cette inflammation joue un rôle important dans la lutte de la mamelle vis-à-vis des agents de mammites : cependant, une inflammation non maîtrisée ou persistante dans le temps se révèle délétère pour l'animal ou pour sa production, en raison de la diminution de la capacité de synthèse de l'épithélium mammaire, ainsi que de la fuite paracellulaire de composants du lait depuis la lumière alvéolaire vers les fluides extracellulaires [2].

→ Les conséquences de la fibrose lors de mammites chroniques sont également importantes : l'inflammation rencontrée lors de mammites chroniques est ainsi à l'origine d'une perte de capacité de synthèse mammaire ainsi que d'une diminution de la courbe d'éjection du lait pendant la traite [33] (photo 1).

● Plusieurs études *in vitro* ont permis de mettre en évidence que certaines molécules AINS peuvent affecter la réponse inflammatoire des cellules épithéliales mammaires de bovin et la réponse immunitaire mammaire. Le méloxicam conduit ainsi à une réduction de l'expression d'ARNm de plusieurs médiateurs



1 Lors de mammites (ici une mammites modérée ou "mammites de grade 2", l'inflammation conduit à une douleur et à des conséquences préjudiciables sur le long terme (Photo Chuv-Animaux de Production, EnvA).

inflammatoires (TNF- α , IL-8, ...) par des cellules éprouvées avec du LPS issue d'*E. coli* ou du LTA (acide lipotéichoïque) issue de *S. aureus* [7]. Des résultats équivalents ont également été rapportés par une autre équipe avec le kétoprofène (réduction de l'abondance d'ARNm du TNF- α , IL-8, cyclooxygénase 2 et sérum amyloïde A) [8].

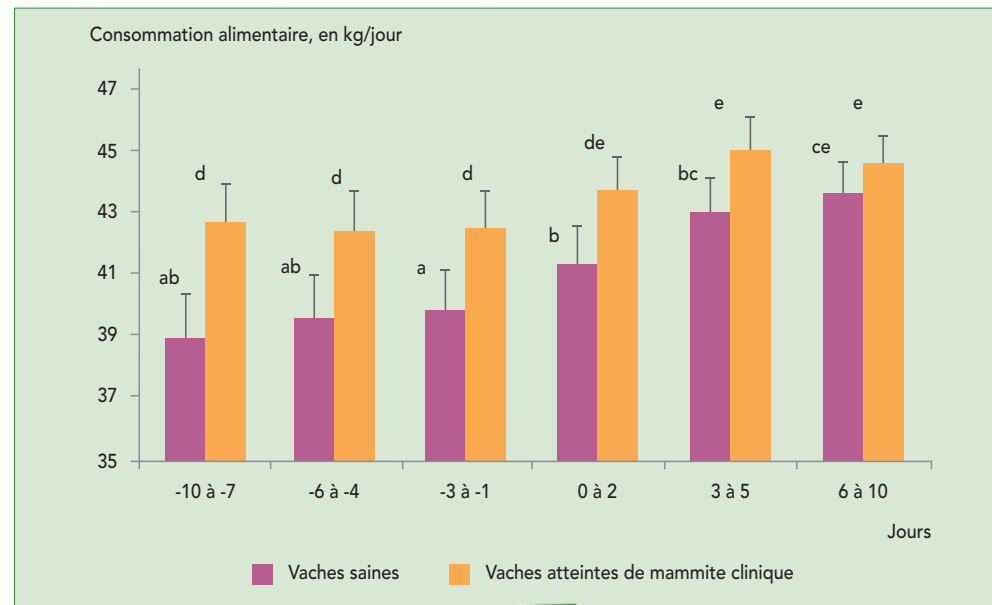
En pratique

■ Plusieurs équipes ont observé, chez des vaches atteintes de mammites modérées à aiguës, une élévation du cortisol sérique, une modification des aplombs des membres postérieurs pour limiter la pression sur le quartier touché, une augmentation du nombre de coups de pied durant la traite, ou encore une diminution du temps passé couchées.

ÉDITION SPÉCIALE

Anti-inflammatoires et mammites peu ou modérément graves - quel intérêt ?

Figure 2 - Consommation alimentaire quotidienne chez des vaches à mammites et des vaches saines nourries à volonté (d'après [11])



Les vaches atteintes de mammites ont reçu un traitement antibiotique à J0, J1 et J2.



2 Les mammites de plus faible intensité (modification seulement de l'aspect du lait et/ou inflammation objectivable du quartier) sont aussi associées à de la douleur.

LES MAMMITES, DES AFFECTIONS DOULOUREUSES

• L'une des conséquences bien connue de l'inflammation est la douleur qui lui est associée, préoccupation majeure depuis quelques années. La question de la douleur lors de mammite et la nécessité de sa gestion peut être une évidence lorsque l'on parle de mammites suraiguës (mammites "colibacillaires" et mammites gangréneuses) ou de mammites aiguës (mammites avec le quartier chaud et gonflé). Parler de douleur chez la vache présentant une mammite modérée (modification uniquement de l'aspect du lait), voire une mammite subclinique peut cependant paraître moins évident.

• Des études ont confirmé l'impact douloureux des mammites suraiguës observées sur le terrain par les éleveurs et les vétérinaires [16] : les vaches pour lesquelles une mammite grave est induite expérimentalement présentent des concentrations en cortisol sérique plus importantes que les vaches témoins, passent moins de temps à manger, à ruminer et à se reposer [34].

• De même, et de manière probablement plus surprenante pour les vétérinaires et les éleveurs, les mammites de plus faible intensité (modification seulement de l'aspect du lait et/ou inflammation objectivable du quartier) sont aussi associées à de la douleur (photo 2). Ainsi, plusieurs équipes notent, chez des vaches atteintes de mammites modérées à marquées, une élévation du cortisol sérique, une modification des aplombs des membres postérieurs pour limiter la pression sur le quartier touché, une augmentation du nombre de coups de pieds durant la traite (figure 1) ou encore une diminution du temps passé couchées [11, 19, 24]. De même, des vaches atteintes de mammites cliniques de faible grade présentent une diminution de l'appétit par rapport aux vaches non atteintes, et ce, dès 10 jours avant le début des symptômes mammaires (figure 2) [11]. Cette diminution de l'appétit est observée jusqu'à 7 jours après la fin du traitement antibiotique (photo 3). D'autres auteurs rapportent également une augmen-

Anti-inflammatoires et mammites peu ou modérément graves - quel intérêt ?

tation significative de l'écartement entre les jarrets chez des vaches présentant des mammites peu ou modérément graves, confirmant la douleur associée avec ce degré d'atteinte (Milne et coll. 2003, rapporté par [5]).

INTÉRÊT DES AINS DANS LA GESTION DES MAMMITES CLINIQUES

- L'effet d'un traitement AINS lors de mammites survenant sur le terrain n'a pas été étudié dans un grand nombre de publications : la plus grande partie des publications étudiant l'effet des AINS lors de mammites a été réalisée dans des modèles expérimentaux développés pour mimer les mammites toxiques (infusion intramammaire de LPS par voie intramammaire).
- Les résultats de ces études ne sont que rapidement abordés dans les paragraphes suivants où sont également détaillés les résultats obtenus dans des contextes d'infection bactérienne (expérimentale ou naturelle) à l'origine de mammites modérées à marquées.

Intérêt d'un AINS associé au traitement antibiotique

- Voici très succinctement les effets d'un AINS dans le cadre de la thérapeutique des mammites graves.
- L'utilisation d'AINS lors de mammites graves induites expérimentales par infusion de LPS s'accompagne d'une diminution de la température rectale, de signes de dépression, augmente la fréquence des contractions ruminales ou encore, contribue à réduire l'œdème mammaire [17, 32].
- Un essai Israélien, utilisant le kétoprofène comme AINS, a également montré que le retour en lactation de vaches atteintes de mammite grave est plus fréquent chez les animaux recevant un AINS en plus du traitement de la mammite (93,5 p. cent de retour en production) que chez les animaux recevant le placebo (78,4 p. cent) [29]. Le taux de réforme est également plus faible chez les animaux recevant du kétoprofène (3 p. cent contre 22 p. cent).
- Un essai terrain réalisé en Nouvelle Zélande a étudié l'effet de l'administration d'un traitement AINS à base de méloxicam en complément d'un traitement antibiotique lors de cas de mammite clinique sans répercussion sur l'état général. Les effets de ce traitement antibiotique + AINS sur le comptage cellulaire, le niveau de



3 La douleur lors de mammite est associée à une augmentation des coups de pieds (pouvant conduire à l'arrachage de la griffe) et des mouvements de tremblement pendant la traite (Photo Chuv-Animaux de Production, EnvA).

perte de production, le devenir clinique et le taux de réforme ont été comparés à ceux rencontrés lors d'un traitement antibiotique seul [23]. Les vaches atteintes de mammite clinique ont ainsi reçu 5 g de pénéthamate par voie intramusculaire pendant 3 jours (une fois par jour) après la détection de l'affection ; la moitié des vaches ont également reçu 250 mg de méloxicam (lot traité) alors que la seconde moitié, représentant le lot contrôle, a reçu une injection de placebo.

→ Au bilan, aucune différence n'a été observée entre les groupes sur le nombre de vaches ayant été défini comme en échec de traitement (c'est-à-dire devant être traitée dans les 24 j suivant le traitement initial, mourant ou présentant une chute sévère de production) ou sur le niveau de production laitière après traitement.

Cependant, la concentration en cellules somatiques individuelles a été plus faible dans le lot recevant le traitement AINS par rapport au lot témoin après traitement (550 000 ± 48 000/mL vs 771 000 ± 62 mL, P=0,001) tout comme le taux de réforme, qui était plus faible chez les animaux recevant du méloxicam lors du traitement de la mammite (16,4 p. cent vs 28,2 p. cent, P<0,001). Le traitement des mammites de faible grade à l'aide de méloxicam en addition du traitement antibiotique permettrait de réduire la valeur du comptage cellulaire individuel et

ÉDITION SPÉCIALE

Références

- Anderson KL, Smith AR, Shanks Rd, coll. Endotoxin-induced bovine mastitis: immunoglobulins, phagocytosis, and effect of flunixin meglumine. *Am. J. Vet. Res.* 1986;47:2405-10.
- Ballou MA. Growth and Development Symposium: Inflammation: Role in the etiology and pathophysiology of clinical mastitis in dairy cows. *J. Anim. Sci.* 2012;90:1466-78. <https://doi.org/10.2527/jas.2011-4663>
- Bannerman DD. Pathogen-dependent induction of cytokines and other soluble inflammatory mediators during intramammary infection of dairy cows. *J. Anim. Sci.* 2009;87:10-25. <https://doi.org/10.2527/jas.2008-1187>
- Banting A, Banting S, Heinonen K, Mustonen K. Efficacy of oral and parenteral ketoprofen in lactating cows with endotoxin-induced acute mastitis. *Vet. Rec.* 2008;163:506-9.
- Berthelot X. Douleur, bien-être et mammmites chez les bovins. *Le Nouveau Praticien vet élevages et santé* 2014;7:8-14.
- Bosquet G, Faroult B, Labbé J-F, coll. Traitement des mammmites bovines - Référentiel vétérinaire 2013. Société Nationale des Groupements Techniques Vétérinaires, Paris, France. 2013.
- Caldeira MO, Bruckmaier RM, Wellnitz O. Meloxicam affects the inflammatory responses of bovine mammary epithelial cells. *J. Dairy Sci.* 2019;102:10277-90. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16630>
- Dan D, Bruckmaier RM, Wellnitz O. Ketoprofen affects the mammary immune response in dairy cows *in vivo* and *in vitro*. *J. Dairy Sci.* 2018;101:11321-9. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15034>
- Erskine RJ, Bartlett PC, VanLente JL, Phipps CR. Efficacy of systemic ceftiofur as a therapy for severe clinical mastitis in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2002;85:2571-5. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74340-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74340-3)
- Fitzpatrick J, Young FJ, Eckersall PD, coll. Recognising and controlling pain and inflammation in mastitis. In: Proceedings of The British Mastitis Conference. Institute for Animal Health, Stoneleigh, Coventry. West Midlands (UK), 1998:36-44.
- Fogsgaard KK, Bennedsgaard TW, Herskin MS. Behavioral changes in freestall-housed dairy cows with naturally occurring clinical mastitis. *J. Dairy Sci.* 2015;98:1730-8. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8347>
- Gilbert RO, Gröhn YT, Miller PM, Hoffman DJ. Effect of parity on periparturient neutrophil function in dairy cows. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1993;36:75-82.
- Gröhn YT, González RN, Wilson DJ, coll. Effect of pathogen-specific clinical mastitis on herd life in two New York State dairy herds. *Prev. Vet. Med.* 2005;71:105-25. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2005.06.002>
- Gröhn YT, Wilson DJ, González RN, coll. Effect of pathogen-specific clinical mastitis on milk yield in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2004;87:3358-74. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73472-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73472-4)
- Hewson CJ, Dohoo IR, Lemke KA, Barkema HW. Canadian veterinarians' use of analgesics in cattle, pigs, and horses in 2004 and 2005. *Can. Vet. J. Rev. Veterinaire Can.* 2007;48155-64.
- Huxley JN, Whay HR. Current attitudes of cattle practitioners to pain and the use of analgesics in cattle. *Vet. Rec.* 2006;159:662-8.
- Kl A, Ar S, Rd S, Le D, Bk G. Efficacy of flunixin meglumine for the treatment of endotoxin-induced bovine mastitis. *Am. J. Vet. Res.* 1986;47:1366-72.

► Suite p. 7

Anti-inflammatoires et mammmites peu ou modérément graves - quel intérêt ?



4 L'adjonction d'un traitement AINS au traitement antibiotique lors de mammite peut avoir des effets sur la réussite à l'IA et sur le taux de gestation (Photo Chuv-Animaux de Production, EnvA).

de limiter le risque de sortie du troupeau par rapport à un traitement antibiotique seul.

- Les autres études retrouvées dans la littérature se sont principalement attachées à étudier l'effet des AINS sur la guérison clinique, le retour en production, le taux de rechute et la longévité des vaches. Ces études ont mis en évidence un meilleur retour en lactation et un moindre taux de réforme [30].

- Dans une étude multicentrique réalisée dans six pays Européens, McDougall et son équipe ont analysé l'effet du méloxicam en complément d'un traitement antibiotique intramammaire lors de mammmites cliniques sur les performances de reproduction des vaches [21]. Ce protocole se rapproche plus des pratiques de traitement antibiotique rencontrées sur le terrain.

Dans cette étude, les vaches du lot méloxicam ont présenté un nombre d'inséminations pour obtenir une IA fécondante significativement plus faible que le lot témoin (traité uniquement avec un antibiotique), un taux de réussite à l'IA plus élevé et un taux de gestation à 120 jours post-partum plus élevé.

→ Dans ces conditions, l'administration d'un AINS lors de mammite clinique semble avoir un intérêt pour les animaux en terme de longévité dans les troupeaux et de réduction des effets délétères à long terme de l'inflammation plus que sur le taux de

guérison qui, lui, serait plutôt lié au traitement antibiotique (photo 4).

Intérêt d'un AINS seul dans la gestion de certaines mammmites en l'absence d'isolement de bactéries ?

- Un nombre non négligeable de mammmites est associé à l'absence d'isolement de bactéries en culture. Dans certains pays où les analyses sont réalisées à la ferme, il est parfois proposé de ne pas traiter aux antibiotiques ces cas de mammmites.

- L'intérêt de traiter uniquement avec des AINS des cas de mammmites modérées (grade 1) pour lesquelles une culture bactériologique s'est avérée négative a été étudié récemment par une équipe brésilienne sur près de 123 cas de mammmites [18].

Après confirmation que les vaches correspondaient bien à la définition des cas (les analyses bactériologiques ont été réalisées en ferme à l'aide de géloses de type bi-plate et les résultats obtenus en 24 à 36 h), les vaches ont été appariées aléatoirement à un des deux traitements : soit traitement à base de kétoprofène administré par voie parentérale (une unique injection), soit absence de traitement.

- Dans ce protocole, les cas ont été traités 24 h après la détection des modifications du lait à la traite. Les variables étudiées ont été le taux de guérison clinique, le taux de rechute et de récurrence, le risque de nouvelle infection et les comptages cellulaires 14 et 21 j après le traitement.

→ Aucune différence significative n'a été observée pour les différentes variables étudiées entre le groupe témoin et le groupe traité, même si une tendance à une plus rapide guérison clinique a été observée chez les vaches du groupe traité.

Cette étude comporte néanmoins quelques limites : la puissance statistique peut être insuffisante pour montrer un effet existant ; de plus, la durée de traitement peut également avoir été insuffisante.

Intérêt d'un AINS dans la gestion de la douleur

- La littérature scientifique contient de nombreuses études soulignant l'intérêt de l'utilisation d'AINS lors de mammite toxique induite expérimentalement. Ainsi, administrer un AINS à des vaches éprouvées par instillation intramammaire de LPS (modèle permettant de mimer une mammite de grade 3) s'accompagne d'une diminution

Anti-inflammatoires et mammites peu ou modérément graves - quel intérêt ?

chez les animaux traités de la température rectale, des signes d'inflammation mammaire et de la fréquence cardiaque, et également d'une amélioration de la motilité ruminale par rapport à des vaches éprouvées mais non traitées [1, 20, 34]. La diminution de la fréquence cardiaque, dans un contexte où la volémie apparaît normale (estimée par l'absence de déshydratation) peut être interprétée comme une conséquence d'une diminution de la douleur.

- De même, un traitement à base de kétoprofène administré par voie orale à des animaux dans un même modèle expérimental de mammité de grade 3 a été associé à une diminution du gonflement de la mamelle et à une augmentation de la fréquence des contractions ruminales chez les animaux traités par rapport au lot témoin, et à une diminution significative des concentrations en thromboxane B2 dans le lait et dans le plasma [4]. La récupération clinique a été plus rapide chez les animaux traités (récupération complète en 24 h) par rapport à ceux non traités (pas de récupération clinique avant 7 j post inoculation).

- Comme déjà abordé, l'effet d'un traitement AINS lors de mammites constatées sur le terrain n'a cependant pas été étudié dans un grand nombre de publications. Et l'impact de ce traitement sur la gestion de la douleur elle-même a été encore moins étudié.

- Ainsi, une étude a évalué l'effet de l'administration de flunixin méglumine à des vaches présentant une mammité clinique. L'objectif de cette étude était de déterminer si des manifestations de douleur étaient présentes lors de mammité et si ce traitement AINS permettait de gérer cette douleur [10].

Des vaches présentant une mammité de grade 1 ou 2 ont ainsi reçu cet anti-inflammatoire par voie intramammaire ou par voie intraveineuse.

Les animaux atteints d'une mammité de grade 1 ont présenté une diminution de la sensibilité à la pression du quartier atteint lorsqu'un traitement AINS par voie intraveineuse a été réalisé.

Cet effet bénéfique n'a pas été retrouvé lors de traitement AINS dans les cas de grade 2, les auteurs suspectant que la posologie de l'anti-inflammatoire (2,2 mg/kg) était insuffisante pour permettre une analgésie, alors même que cette posologie correspondait à la dose AMM de la flunixin méglumine. De plus, cette action antalgique était de courte durée, laissant supposer qu'un traitement de plusieurs jours serait nécessaire.

CONCLUSION

- Encore trop peu d'essais se sont intéressés aux effets des AINS en complément de l'antibiothérapie lors de mammites de faible grade. Néanmoins, les données actuellement disponibles paraissent montrer une augmentation de la longévité des animaux et une diminution des effets délétères de l'inflammation, même si le taux de guérison ne paraît pas amélioré.

- La prise en charge de la douleur associée avec l'inflammation mammaire ne doit également pas être négligée, tout comme les effets collatéraux de l'inflammation (comme l'impact sur les performances de reproduction). □

Résumé

Comme pour d'autres infections chez les ruminants, les conséquences de l'inflammation induite lors de mammites chez la vache ne doivent pas être négligées : dans ce contexte, l'adjonction d'un traitement anti-inflammatoire au traitement antibiotique peut paraître raisonnable.

Encore trop peu d'essais se sont intéressés aux effets de ces traitements en complément de l'antibiothérapie lors de mammites de faible intensité.

Néanmoins, les données actuellement disponibles semblent montrer une augmentation de la longévité des animaux des animaux traités ainsi qu'une diminution des effets délétères de l'inflammation, même si le taux de guérison ne paraît pas amélioré.

La prise en charge de la douleur associée avec l'inflammation mammaire ne doit également pas être négligée dans le contexte actuel de prise en charge du bien-être de l'animal.

Mots clés : Mammité - Inflammation - AINS

Abstract

As with other infections in ruminants, the consequences of mastitis-induced inflammation should not be overlooked: in this context, the addition of an anti-inflammatory treatment to the antibiotic treatment may seem reasonable. Too few trials have yet looked at the effects of such treatment as a complement to antibiotic therapy in low-grade mastitis.

Nevertheless, the data currently available seem to show an increase in the longevity of the animals treated and a decrease in the deleterious effects of the inflammation, even if the cure rate does not seem to be improved.

The management of pain associated with mammary inflammation should also not be neglected in the current context of animal welfare.

Keywords : Mastitis - Inflammation - NSAID

Références (suite)

18. Latosinski GS, Amzalak MJ, Pantoja JCF. Efficacy of ketoprofen for treatment of spontaneous, culture-negative, mild cases of clinical mastitis: A randomized, controlled superiority trial. *J. Dairy Sci.* 2020;103:2624-35. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17504>
19. Leslie KE, Petersson-Wolfe CS. Assessment and management of pain in dairy cows with clinical mastitis. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2012;28:289-305. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.04.002>
20. Li PS, Wagner WC. *In vivo* and *in vitro* studies on the effect of adrenocorticotrophic hormone or cortisol on the pituitary response to gonadotropin releasing hormone. *Biol. Reprod.* 1983;29:25-37.
21. McDougall S, Abbeloos E, Piepers S, coll. Addition of meloxicam to the treatment of clinical mastitis improves subsequent reproductive performance. *J. Dairy Sci.* 2016;99:2026-42. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9615>
23. McDougall S, Bryan MA, Tiddy RM. Effect of treatment with the nonsteroidal antiinflammatory meloxicam 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. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2284>
24. Medrano-Galarza C, Gibbons J, Wagner S, coll. Behavioral changes in dairy cows with mastitis. *J. Dairy Sci.* 2012;95:6994-7002. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-5247>
25. Nishimura T. Expression of potential lymphocyte trafficking mediator molecules in the mammary gland. *Vet. Res.* 2003;34:3-10. <https://doi.org/10.1051/vetres:2002045>
26. Peters MDP, Silveira IDB, Fischer V. Impact of subclinical and clinical mastitis on sensitivity to pain of dairy cows. *animal* 2015;9:2024-8. <https://doi.org/10.1017/S1751731115001391>
27. Rainard P, Riollet C. Innate immunity of the bovine mammary gland. *Vet. Res.* 2006;37:369-400. <https://doi.org/10.1051/vetres:2006007>
28. Riollet C, Rainard P, Poutrel B. Differential induction of complement fragment C5a and inflammatory cytokines during intramammary infections with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000;7:161-7.
29. Shpigel NY, Chen R, Winkler M, coll. Anti-inflammatory ketoprofen in the treatment of field cases of bovine mastitis. *Res. Vet. Sci.* 1994;56, 62-8.
30. Shpigel NY, Chen R, Winkler M, coll. Anti-inflammatory ketoprofen in the treatment of field cases of bovine mastitis. *Res. Vet. Sci.* 1994;56, 62-68.
31. Sordillo LM, Peel JE. Effect of interferon-gamma on the production of tumor necrosis factor during acute *Escherichia coli* mastitis. *J. Dairy Sci.* 1992;75:2119-25 [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(92\)77971-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(92)77971-5)
32. Wagner SA, Apley MD. Effects of two anti-inflammatory drugs on physiologic variables and milk production in cows with endotoxin-induced mastitis. *Am. J. Vet. Res.* 2004;65:64-8.
33. Zeconi A, Frosi S, Cipolla M, Gusmara C. Effects of chronic mastitis and its treatment with ketoprofen on the milk ejection curve. *J. Dairy Res.* 2018;85:50-2. <https://doi.org/10.1017/S0022029917000863>
34. Zimov JL, Botheras NA, Weiss WP, Hogan JS. Associations among behavioral and acute physiologic responses to lipopolysaccharide-induced clinical mastitis in lactating dairy cows. *Am. J. Vet. Res.* 2011;72:620-7. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.5.620>