

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
<b>CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE</b> .....	<b>7</b>
<b>I- Notion d'endométrite</b> .....	<b>7</b>
1) Endométrite clinique versus endométrite subclinique .....	7
2) Méthodes diagnostiques des endométrites subcliniques .....	7
<b>II- Importance des endométrites subcliniques</b> .....	<b>9</b>
1) Prévalence .....	9
2) Impact sur les performances de reproduction .....	10
3) Importance économique.....	11
<b>III- Traitement des endométrites cliniques</b> .....	<b>12</b>
1) Flore bactérienne.....	13
2) Arsenal thérapeutique français.....	13
3) Efficacité des traitements .....	14
4) Impact de la gravité de l'endométrite clinique.....	19
<b>IV- Traitement des endométrites subcliniques</b> .....	<b>19</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>22</b>
<b>I- Constitution de l'échantillon d'étude</b> .....	<b>22</b>
<b>II- Protocole expérimental</b> .....	<b>23</b>
1) Examen du contenu vaginal .....	23
2) Prélèvement cytologique endométrial.....	24
4) Réalisation du frottis .....	26
5) Administration du traitement antibiotique intra-utérin METRICURE®.....	26
6) Examen cytologique.....	27
7) Dosage de progestérone .....	28
<b>III- Collecte et saisie de données</b> .....	<b>29</b>
1) Collecte des données .....	29
2) Codage et saisie des données.....	29
<b>IV- Analyse statistique</b> .....	<b>30</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>31</b>
<b>I- Description de l'échantillon</b> .....	<b>31</b>
1) Caractéristiques des animaux.....	31
2) Performances de reproduction .....	32
3) Description de l'inflammation endométriale .....	32
<b>II- Evolution de l'inflammation</b> .....	<b>33</b>
1) Vaches atteintes d'endométrite subclinique .....	33
2) Vaches indemnes d'endométrite subclinique .....	33
<b>III- Facteurs associés à l'inflammation endométriale</b> .....	<b>35</b>
<b>IV- Relation entre inflammation endométriale et traitement antibiotique intra-utérin</b> <b>35</b>	
1) Le METRICURE® induit-il une inflammation cytologique à J <sub>7</sub> et à J <sub>14</sub> ?.....	35
2) Le METRICURE® a-t-il un effet bénéfique sur le degré d'inflammation des vaches atteintes d'endométrite subclinique ? .....	36
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>38</b>
<b>I- Critique du protocole d'étude</b> .....	<b>38</b>
1) Constitution de l'échantillon .....	38
2) Prélèvements cytologiques.....	39

3) Dosage de progestérone .....	41
4) Traitements.....	41
5) Qualité des données.....	42
<b>II- Résultats.....</b>	<b>42</b>
1) Inflammation endométriale .....	42
a- Choix du seuil de positivité de cytologie utérine .....	42
b- Prévalence.....	43
c- Guérison spontanée.....	44
d- Réactivation spontanée.....	45
3) Facteurs associés à l'inflammation endométriale.....	46
4) Relation entre inflammation endométriale et traitement antibiotique intra-utérin.....	47
a- Innocuité du METRICURE® .....	47
b- Efficacité du METRICURE®.....	47
<b>III- Perspectives .....</b>	<b>49</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>53</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>58</b>
<b>ANNEXE I : Evaluation de l'état corporel des Prim'Holstein selon la classification établie par l'ITEB et l'INRA (Bazin, 1984) .....</b>	<b>58</b>
<b>ANNEXE II : Protocole de nettoyage de la vulve .....</b>	<b>60</b>
<b>ANNEXE III : Tableau de recueil de données en élevage .....</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXE IV : Comparaisons des médianes d'inflammation des différents lots dans l'analyse statistique.....</b>	<b>62</b>

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1 :** Stabulation en logettes dans l'élevage de Bissy

**Figure 2 :** Classification du mucus selon l'aspect macroscopique, adaptée à partir de la classification de Williams *et al.* (2005)

**Figure 3 (a et b) :** Montage de la cytobrosse et du pistolet d'insémination artificielle pour le prélèvement endométrial

**Figure 4 :** Montage complet (avec les 2 gaines) pour le prélèvement endométrial

**Figure 5 :** Mise en place du traitement antibiotique intra-utérin METRICURE®

**Figure 6 (a et b) :** Examens cytologiques de frottis utérins après prélèvement à la cytobrosse

**Figure 7 :** Distribution de l'inflammation utérine dans notre échantillon d'étude à J<sub>0</sub> (59 vaches)

**Figure 8 :** Evolution de l'inflammation utérine en fonction de l'état inflammatoire initial et du traitement. Répartition des effectifs

**Figure 9 :** Modélisation de l'évolution du taux de neutrophiles endométriaux en fonction du délai post-partum (Deguillaume, 2010)

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1 :** Prévalence de l'endométrite subclinique chez la vache

**Tableau 2 :** Performances de reproduction des vaches laitières selon la présence ou non d'une endométrite subclinique

**Tableau 3 :** Evaluation de l'efficacité, par les performances de reproduction, de différents traitements de l'endométrite clinique chez la vache laitière

**Tableau 4 :** Caractéristiques de l'échantillon d'étude et répartition des vaches dans chaque élevage

**Tableau 5 :** Médianes du pourcentage de neutrophiles sur les frottis endométriaux



# INTRODUCTION

La contamination bactérienne de l'utérus est systématique au moment du vêlage (Williams *et al.* 2005). Il y a alors mobilisation des défenses immunitaires de la vache dans le but d'éliminer les germes en 6 à 8 semaines. Si un déséquilibre entre la contamination et les défenses de l'hôte se met en place, on observe la persistance de l'inflammation de l'endomètre à un niveau anormal au-delà de 21 jours : on parle alors d'endométrite. Cette inflammation peut entraîner l'apparition de signes cliniques, à savoir la présence de pus dans les sécrétions vaginales : on parle alors d'une endométrite clinique. On parle de forme subclinique lorsque l'inflammation ne s'accompagne d'aucun signe clinique mais uniquement d'un afflux de neutrophiles sur un frottis endométrial. Même subclinique, l'inflammation utérine diagnostiquée au moment du contrôle d'involution utérine (vers un mois post-partum) est, en l'absence de tout traitement, à l'origine d'une diminution des performances de reproduction des vaches : allongement de l'intervalle vêlage - insémination fécondante, augmentation du nombre d'inséminations par gestation, augmentation du taux de réforme (Kasimanickam *et al.*, 2004 ; Gilbert *et al.*, 2005 ; Parlevliet *et al.*, 2006 ; Kaufmann *et al.*, 2009 ; Galvao *et al.*, 2009 ; Deguillaume *et al.*, 2012).

Ainsi, chez la vache laitière, les affections utérines, et en particulier les endométrites, font l'objet d'une attention particulière des vétérinaires praticiens car elles constituent l'une des causes principales d'infécondité et ont un impact économique majeur dans la filière laitière, estimé à 1,4 milliards d'euros par an en Europe et 650 millions de dollars aux Etats-Unis (Sheldon *et al.*, 2009).

Depuis trois décennies, de nombreuses publications sont parues au sujet du traitement des endométrites. Cependant, aucun consensus concernant le traitement des formes cliniques n'est trouvé à l'heure actuelle, même si l'application d'un traitement antibiotique intra-utérin à base de céfapirine ou l'utilisation d'une prostaglandine par voie générale se sont avérées efficaces dans plusieurs études et sont utilisées en pratique courante (Leblanc *et al.*, 2002 ; Drillich *et al.*, 2005 ; Galvao *et al.*, 2009a ; Rucinam *et al.*, 2009 ; Kaufmann *et al.*, 2010).

En revanche, le traitement des endométrites subcliniques en est encore à l'état de recherche, notamment à partir des molécules déjà disponibles pour traiter les endométrites cliniques.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement antibiotique intra-utérin à base de céfapirine (METRICURE®, MSD Santé Animale, Beaucouzé, France) sur la cytologie endométriale et les performances de reproduction.

# CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE

Les affections utérines en post-partum constituent une des causes principales d'infécondité chez la vache. L'infécondité représente une des trois sources de pertes économiques les plus importantes en élevage bovin laitier, soit 30 % de l'impact économique des troubles de santé des vaches laitières, après les mammites (34 %) et les boiteries (13 %) (Fourichon *et al.*, 2000).

Parmi ces affections utérines, on distingue les métrites, formes précoces intervenant entre 0 et 21 jours après le vêlage et les endométrites, atteignant l'utérus au-delà de 21 jours post-partum (Sheldon *et al.*, 2006). La définition et les concepts autour de ces formes tardives ont été bouleversés depuis la prise en compte de l'examen cytologique endométrial (Kasimanickam *et al.*, 2004).

## **I- Notion d'endomérite**

### **1) Endomérite clinique versus endomérite subclinique**

Depuis un récent consensus (Sheldon *et al.*, 2006), les définitions concernant les endométrites ont évolué. Les endométrites sont des infections utérines apparaissant après 21 jours post-partum. Ce terme regroupe les endométrites cliniques, qui se caractérisent par des écoulements purulents ou muco-purulents dans le vagin sans atteinte de l'état général, et les endométrites subcliniques. Ces dernières ne s'accompagnent pas de signes cliniques, elles se caractérisent uniquement par une inflammation de l'endomètre utérin.

### **2) Méthodes diagnostiques des endométrites subcliniques**

Le diagnostic des endométrites subcliniques repose sur un examen cytologique (frottis utérin ou lavage utérin) et histologique (Hanzen *et al.*, 2009) (biopsie de la muqueuse utérine). Lors de l'examen cytologique, il s'agit de quantifier le pourcentage de granulocytes neutrophiles présents par rapport au nombre total de cellules présentes sur le frottis. Les neutrophiles constituent la principale population de leucocytes responsables des phénomènes de phagocytose dans l'endomètre (Frank *et al.*, 1983). L'examen histologique permet de qualifier l'aspect de l'épithélium luminal, la morphologie glandulaire, la fibrose

périglandulaire, ainsi que l'infiltration leucocytaire du stroma conjonctif à partir d'une biopsie de l'endomètre utérin réalisée sur 5 à 8  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. En revanche, il ne permet pas réellement d'évaluer le statut inflammatoire de l'endomètre de façon quantitative (Deguillaume, 2010).

Dans la littérature, on peut trouver de nombreux seuils de neutrophiles définissant une endométrite subclinique, seuil à partir duquel les performances de reproduction sont altérées. Ceci est dû d'une part que certains seuils ont été fixés arbitrairement (Gilbert *et al.*, 1998 ; Gilbert *et al.*, 2005 ; Parlevliet *et al.*, 2006 ; Baranski *et al.*, 2009 ; Kaufmann *et al.*, 2009) ; puis d'autre part que les autres sont issues d'une vraie démonstration (Kasimanickam *et al.*, 2004 ; Barlund *et al.*, 2008 ; Galvao *et al.*, 2009a).

De plus, l'inflammation diminue physiologiquement avec le délai post-partum (Deguillaume, 2010, figure 9) d'où des seuils variables en fonction de ce délai : à  $21 \pm 7$  jours post-partum, la médiane d'inflammation utérine était élevée (24% de neutrophiles), puis l'inflammation endométriale montrait une décroissance progressive au cours du temps (réduction du pourcentage de neutrophiles utérin de 19% entre 21 et 35 JPP) jusqu'au nadir de la courbe situé entre 45 et 60 JPP. Au-delà, la proportion de neutrophiles était constante au cours du temps.

Concernant ce seuil, un consensus semble aujourd'hui exister, fixant le seuil pathologique à 5-10 % de granulocytes neutrophiles pour un prélèvement réalisé entre 35 à 45 jours post-partum. Selon Kasimanickam *et al.* (2004), entre 20 et 30 jours post-partum un seuil de 18 % est considéré comme pathologique puis, entre 34 et 47 jours post-partum ce seuil est de 10 %. Dans la littérature (Barlund *et al.*, 2008 ; Deguillaume *et al.*, 2010 ; Galvao *et al.*, 2009a), des seuils différents peuvent être retrouvés, compris entre 4 % et 15 % de granulocytes neutrophiles pour un intervalle post-partum de 21 à 60 jours.

Néanmoins, l'examen cytologique ou histologique de l'endomètre n'est pas simple à mettre en place sur le terrain. La difficulté réside, dans un premier temps, dans la technicité pour cathétériser le col utérin et, dans un second temps, dans le délai entre le prélèvement et la lecture, 24h pour un prélèvement cytologique, cela implique la coloration du frottis puis le comptage des cellules ; et entre 4 et 8 jours pour un prélèvement histologique, où se rajoute les délais d'envoi. Il faut aussi noter que ce type de prélèvements nécessite de retourner dans l'élevage pour réaliser les éventuels traitements. Cependant, les techniques d'examen clinique classiques n'ont qu'une valeur diagnostique limitée : échographie utérine, palpation

transrectale ou vaginoscopie. L'échographie utérine par voie transrectale permet de mettre en évidence des zones liquidiennes dans l'utérus, et à ce titre pourrait être un outil pour le diagnostic de l'endométrite. Cependant, cette technique surestime le nombre de vaches réellement malades (Se = 0,59, VPP = 0,37, Deguillaume et Chastant-Maillard, 2009). La palpation transrectale est l'une des méthodes les plus utilisées sur le terrain mais la sensibilité de cet outil diagnostique est faible (Se = 0,43, VPP = 0,42, Deguillaume et Chastant-Maillard, 2009). Le diagnostic des formes cliniques des endométrites est basé sur la détection de pus mélangé aux sécrétions vaginales : l'examen vaginal permet l'identification des trois quarts des animaux malades (Se = 0,81, VPP = 0,56). D'après Deguillaume et Chastant-Maillard, (2009), la combinaison de l'examen vaginal à la mesure du diamètre du col et des cornes par palpation transrectale n'apporte pas de plus-value au diagnostic des endométrites, l'examen du contenu vaginal est donc la technique de meilleure qualité diagnostique des endométrites de la vache. Néanmoins, il a été démontré (Drillich *et al.*, 2004 ; Kasimanickam *et al.*, 2004 ; Deguillaume, 2007 ; Deguillaume et Chastant-Maillard, 2009) que les résultats divergent en comparaison avec la cytologie ou l'histologie utérine (Se = 0,9, Sp = 0,63) qui restent les techniques de référence pour caractériser une endométrite subclinique.

## **II- Importance des endométrites subcliniques**

### **1) Prévalence**

Depuis, toutes les études ont été conduites (Kasimanickam *et al.*, 2005 ; Gilbert *et al.*, 2005 ; Parlevliet *et al.*, 2006 ; Barlund *et al.*, 2008 ; Kaufmann *et al.*, 2009 ; Deguillaume et Chastant-Maillard, 2009 ; Baranski *et al.*, 2009 ; Galvao *et al.*, 2009a) afin d'évaluer la prévalence des endométrites subcliniques. La prévalence de l'endométrite subclinique varie d'une étude à l'autre de 10 % à 70 % (tableau 1). Néanmoins, toutes les études menées ne sont pas comparables car elles diffèrent par l'intervalle vêlage-prélèvements, la méthode de prélèvement utilisée mais aussi le seuil de granulocytes neutrophiles retenu pour définir la présence ou non d'une endométrite subclinique.

**Tableau 1. Prévalence de l'endométrite subclinique chez la vache**  
j PP = jours post-partum, GNN = granulocytes neutrophiles

Premier auteur Année de parution	Pays	Echantillon d'étude	Période d'observation	Méthode de prélèvement	Seuil	Prévalence
Gilbert <i>et al.</i> 1998	USA	159 vaches laitières	40-60 j PP	Lavage utérin	> 0% GNN	62%
Kasimanickam <i>et al.</i> 2004	Canada	228 Holstein sans endométrite clinique	20-33 j PP 34-47 j PP	Cytobrosse	> 18% GNN > 10% GNN	35% 34%
Kasimanickam <i>et al.</i> 2005	Canada	215 Holstein sans endométrite clinique	20-33 j PP	Cytobrosse ou liquide utérin	> 18% GNN	45%
Gilbert <i>et al.</i> 2005	USA	141 Holstein	40-60 j PP	Lavage utérin	> 5% GNN	53%
Parlevliet <i>et al.</i> 2006	Pays-bas	100 vaches laitières	20 j PP 30 j PP 40 j PP	Cytologie	non précisé	22% 31% 26%
Deguillaume 2007	France	85 Prim' Hostein	21-60 j PP	Cytobrosse	> 5% GNN	26%
Barlund <i>et al.</i> 2008	Canada	221 Holstein	28-41 j PP	Lavage utérin	> 8% GNN	16%
				Cytobrosse	> 8% GNN	12%
Kaufmann <i>et al.</i> 2009	Allemagne	201 Holstein Frisonnes	> 65 j PP (4 h. après iA1)	Cytobrosse	> 15% GNN	13%
Deguillaume <i>et al.</i> 2009	France	215 Prim' Hostein		Cytobrosse	> 5% GNN	15%
Santos <i>et al.</i> 2009	USA	135 Angus	2-23 j PP 24-57 j PP 58-73 j PP 74-87 j PP	Lavage utérin	Notation subjective	88% 34% 19% 19%
Baranski <i>et al.</i> 2009	Pologne	80 vaches	28 j PP 42 j PP	Cytobrosse	> 18% GNN > 10% GNN	38% - 70% 17% - 42%
Galvao <i>et al.</i> 2009	USA	406 Holstein	21 j PP 35 j PP 49 j PP	Lavage utérin	≥ 8.5% GNN ≥ 6.5% GNN ≥ 4 % GNN	67% 38% 37%

## 2) Impact sur les performances de reproduction

Les endométrites cytologiques se définissent par la détérioration significative des performances de reproduction à laquelle elles sont associées (tableau 2). Les premiers auteurs à en avoir mesuré l'impact sont l'équipe de Gilbert en 1998. Dans cette étude, ils se sont intéressés à l'intervalle vêlage - insémination fécondante et à la proportion de vaches non gestantes après 300 jours post-partum. L'intervalle vêlage - insémination fécondante est supérieur de 39 jours pour les vaches présentant une endométrite subclinique, définie dans cette étude par la simple présence de granulocytes neutrophiles entre 40 et 60 jours post-partum. De même, la proportion de vaches non gestantes 300 jours après le vêlage est trois fois plus importante dans le cas des vaches présentant une endométrite subclinique.

Les études qui ont suivi (Kasimanickam *et al.*, 2004 ; Gilbert *et al.*, 2005 ; Galvao *et al.*, 2009a) ont mis en évidence un allongement de l'intervalle vêlage - insémination fécondante compris entre 30 et 90 jours. La réussite en première insémination artificielle a aussi été évaluée dans de nombreuses études (Kasimanickam *et al.*, 2004 ; Gilbert *et al.*, 2005 ; Parlevliet *et al.*, 2006 ; Kaufmann *et al.*, 2009) et lorsque la différence est significative, la fertilité est dégradée de 14 à 34 points.

**Tableau 2. Performances de reproduction des vaches laitières selon la présence ou non d'une endométrite subclinique**

IA = insémination artificielle, IA1 = première insémination après le vêlage, PP = post-partum, NS = non significatif

Premier auteur Année de parution	Paramètre de reproduction étudié	Présence d'une endométrite subclinique	Absence d'une endométrite subclinique	Différence	Significativité (p)
Gilbert <i>et al.</i> 1998	Intervalle vêlage IA fécondante	154 jours	115 jours	+ 39 jours	< 0,001
	Non gestantes 300 jours après vêlage	32%	9%	+ 23 points	< 0,001
Kasimanickam <i>et al.</i> 2004	Réussite en IA1	J20-J33 : 18% J34-J47 : 18%	J20-J33 : 21% J34-J47 : 32%	- 3 points - 14 points	NS < 0,05
	Intervalle vêlage IA fécondante	J20-J33 : 141 jours J34-J47 : 162 jours	J20-J33 : 112 jours J34-J47 : 100 jours	+ 29 jours + 62 jours	< 0,05 < 0,05
Gilbert <i>et al.</i> 2005	Réussite en IA1	11%	36%	- 25 points	0,001
	Intervalle vêlage - IA fécondante	206 jours	118 jours	+ 88 jours	< 0,001
	Non gestantes 300 jours après vêlage	37%	11%	+ 25 points	< 0,003
Parlevliet <i>et al.</i> 2006	Réussite en IA1	33%	67%	- 34 points	Significatif (non précisé)
Kaufmann <i>et al.</i> 2009	Réussite en IA1	30%	58%	- 28 points	< 0,05
Galvao <i>et al.</i> 2009 <sup>b</sup>	Intervalle vêlage - IA1 (médiane)	(vaches observées à 49j PP) 78 jours	(vaches observées à 49j PP) 78 jours	0 jour	NS
	Intervalle vêlage - IA fécondante (médiane)	21 jours PP : non précisé 35 jours PP : 151 jours 49 jours PP : 169 jours	21 jours PP : non précisé 35 jours PP : 121 jours 49 jours PP : 129 jours	non précisé + 30 jours + 40 jours	NS p = 0,003 p = 0,03
Deguillaume <i>et al.</i> 2010	Intervalle vêlage - IA fécondante	61% des vaches pleines à 150 jours PP	42% des vaches pleines à 150 jours PP		Significatif (non précisé)
Dubuc <i>et al.</i> 2011 <sup>b</sup>	Taux de réforme à 300 jours PP			Aucune	Significatif (non précisé)

### 3) Importance économique

La détérioration des performances de reproduction a des conséquences non négligeables sur le plan économique.

En France, l'infertilité est responsable de 20 à 25 % des réformes et donc de la perte annuelle de 5 à 6 % du troupeau (Seegers, 2006). En conséquence, les réformes constituent un poste important des pertes liées à l'infécondité. D'après Seegers (2006), ces réformes

anticipées représentent une perte comprise entre 250 euros et 400 euros par vache réformée, perte s'amortissant avec un numéro de lactation croissant.

D'après une étude menée en 2007 sur 5000 élevages du Grand Ouest (Hobé *et al.*, 2008), une insémination artificielle ratée coûte 38 euros à l'éleveur. Ce coût est d'autant plus préjudiciable si on observe une baisse de fertilité et donc un nombre croissant d'inséminations artificielles nécessaires pour obtenir une gestation – ce qui est le cas lors d'endométrite cytologique (Deguillaume, 2010).

D'autre part, une enquête menée de 1995 à 1998 sur 200 troupeaux laitiers des Pays de la Loire (Fourichon *et al.*, 2000) démontre l'importance des troubles de la reproduction dans le coût global des maladies : les troubles du péripartum et l'infécondité représentent au total près de 30 % de l'impact économique des troubles de santé des vaches laitières, soit environ 67 euros par vache présente et par an, dont 40 euros pour les endométrites et l'infertilité.

Une étude plus récente conduite sur 114 exercices comptables de fermes bretonnes, entre 2003 et 2005, conclut à un coût total annuel des troubles de reproduction très proche (dépenses + pertes), de 69 euros (dont 47 euros pour les performances de reproduction et 22 euros pour les troubles autour du vêlage), soit 28 % du coût global des troubles de santé évalués à 250 euros par vache et par an. L'impact économique des troubles globaux de reproduction représente dans cette étude 11 euros pour 1000 L de lait produit (Bareille *et al.*, 2005).

Dans le contexte actuel, ces problèmes représentent des pertes importantes que l'on doit maîtriser. Le vétérinaire a donc un rôle central afin d'aider l'éleveur à en limiter les conséquences par le diagnostic puis le traitement des affections en cause.

### **III- Traitement des endométrites cliniques**

Le traitement des endométrites fait l'objet d'une controverse importante dans le monde vétérinaire que ce soit dans le choix de la molécule à utiliser ou encore dans le choix des animaux à traiter. Pratiquement, les traitements ont pour but de réduire la charge bactérienne et de favoriser les mécanismes de défenses de l'utérus. Pour ce faire, un large choix de traitements est disponible : des antibiotiques locaux ou systémiques, des antiseptiques locaux ou encore des prostaglandines F2 alpha par voie systémique. Parmi cet arsenal thérapeutique, chaque praticien a sa recette personnelle qui s'appuie sur des publications plus ou moins récentes. Depuis les années 90, de nombreuses publications sur le

traitement des endométrites sont parues mais peu comparent les différents traitements disponibles entre eux. Certaines n'ont pas de témoin négatif ou ne comptent pas assez d'animaux pour obtenir une puissance statistique suffisante. De plus, il est difficile de comparer les études entre elles car les critères de guérison sont variables.

## 1) Flore bactérienne

Les infections utérines sont associées à la présence de nombreuses bactéries aérobies et anaérobies, principalement *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes* (présent dans respectivement 37 % et 49 % des utérus atteints d'endométrite) mais aussi *Fusobacterium necrophorum* et *Prevotella melaninogenicus* (Williams *et al.*, 2005).

L'étude menée par Elliott *et al.* (1968) sur la contamination bactérienne de 106 utérus en post-partum a révélé la contamination de 93 % des utérus entre 3 et 5 jours post-partum, dont 78 % encore affectés entre 16 et 30 jours, puis 50 % entre 31 et 45 jours. Il n'en reste plus que 9 % entre 45 et 60 jours post-partum.

L'infection bactérienne implique l'adhérence des pathogènes à la muqueuse, la pénétration et la colonisation de l'épithélium ainsi que le relargage de toxines qui sont à l'origine du développement des endométrites (Janeway 2001).

D'après Deguillaume (2010), une forte proportion d'utérus présentant une inflammation endométriale supérieure à 0 % de neutrophiles n'était pas associée à une culture bactérienne positive. Les agents responsables de l'inflammation ne semblent pas systématiquement présents au moment du prélèvement. D'après Lewis (1997), l'absence d'isolement de germes n'est pas pour autant synonyme d'absence d'endométrite. L'identification d'un contaminant n'est pas nécessairement associée à une inflammation. Inversement, un échantillon stérile peut être observé en cas d'inflammation génitale. C'est le cas lorsque l'agent pathogène a été éliminé par mobilisation des défenses utérines ou après mise en place d'une thérapeutique.

## 2) Arsenal thérapeutique français

Il paraît donc pertinent d'utiliser un traitement antibiotique. Parmi les molécules antibiotiques disponibles sur le marché français avec comme indication le traitement de l'endométrite, nous disposons d'une céphalosporine ainsi que d'une pénicilline associée à une polymyxine. La céfapirine (METRICURE®, MSD Santé Animale, Beaucozé, France), céphalosporine de première génération est active contre les Gram positif et les bactéries

anaérobie. C'est la seule molécule antibiotique qui fasse l'objet d'évaluations publiées dans la littérature internationale. Son efficacité a été évaluée dans de nombreuses études. Elle est utilisée en administration intra-utérine à partir de 14 jours post-partum à la dose de 500 microgrammes par animal. L'autre spécialité contient de l'ampicilline et de la colistine à la dose de 2,5 g d'ampicilline et 2,5 millions d'UI de colistine par animal en application intra-utérine (METRIJECTYL®, VIRBAC, Carros, France).

Le seul antiseptique gynécologique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché dans le cadre des endométrites est l'acide dihydroxy-dimeéthyl-diphénylméthane-disulfonique (LOTAGEN® solution, MSD S.A., Beaucozé, France) utilisable à 1 ou 2 %.

L'utilisation de prostaglandines F2 alpha se justifie par leurs effets lutéolytiques qui permettent d'augmenter la réponse immunitaire, diminuée sous l'influence de la progestérone immunosuppressive (Lewis, 1997), en présence d'un corps jaune. De plus, l'apport exogène de prostaglandines compenserait la réduction de sécrétion endogène de PGF, due à la présence de LPS d'*E. coli* qui convertit cette sécrétion naturelle de PGF en PGE (Herath *et al.*, 2009).

Sur le marché français, nous avons à notre disposition une prostaglandine naturelle : le dinoprost à la dose 5mg/mL (DINOLYTIC®, PFIZER, Paris, France et ENZAPROST T®, CEVA, Libourne, France) mais aussi des analogues de synthèse de la prostglandine F2 alpha : le cloprosténol à 1 dose de 250 µg/mL (ESTRUMATE®, MSD S.A., Beaucozé, France), l'alfaprostol à la dose de 2mg (ALFABEDYL®, CEVA, Libourne, France), le D-cloprosténol à la dose de 75 µg/mL (REPROSTENOL®, Vétoquinol, Paris, France) et le luprostriol à la dose de 7,5 mg/mL (PROSOLVIN®, Virbac, Carros, France).

### **3) Efficacité des traitements**

Ces dernières années, de nombreuses études ont comparé ces différents traitements. Le tableau 3 rassemble des études ayant examiné l'effet sur les performances de reproduction et présentant un lot témoin (traité ou pas). L'administration de prostaglandines F2 alpha et ses analogues montre une efficacité variable (LeBlanc *et al.*, 2002 ; Drillich *et al.*, 2005 ; Mejia et Lacau-Mengido, 2005). Aucune preuve de leur efficacité sur les vaches avec une endométrite clinique qu'elles ne possèdent ou pas de corps jaunes n'a encore été apportée de façon définitive.

L'utilisation d'antibiotiques par voie intra-utérine a montré que cette stratégie est payante (Runciman *et al.*, 2009), et selon les études, leur efficacité sur les performances de reproduction est meilleure ou égale à celle des prostaglandines (LeBlanc *et al.*, 2002).

Dans l'étude de terrain réalisée par l'équipe de LeBlanc en 2002, les traitements couramment utilisés en pratique vétérinaire (prostaglandines par voie intramusculaire et céfapirine en administration intra-utérine) sont comparés à un lot témoin (tableau 3). Pour cette étude, 1865 vaches appartenant à 27 élevages commerciaux ont été inspectées entre 20 et 33 jours post-partum. Parmi celles-ci, 316 vaches présentaient un mucus vaginal purulent ou alors un diamètre du col supérieur à 7,5 cm. Trois groupes ont été formés : 500 mg de céfapirine intra utérine, 500 microgrammes de cloprosténol par voie intramusculaire, aucun traitement. Chez les vaches présentant un corps jaune, le taux de gestation est augmenté de 75 % ( $P = 0,003$ ) dans le cas de l'administration de céfapirine et de 43 % ( $P = 0,21$ ) pour le cloprosténol par rapport au lot témoin. Pour les vaches qui ont reçu un traitement entre 20 et 26 jours post-partum, il n'y a pas de différence significative entre les groupes. En revanche, pour les vaches qui ont reçu un traitement entre 27 et 33 jours post-partum, le taux de gestation est 63 % plus élevé pour le groupe de vaches recevant le traitement antibiotique intra utérin que le groupe témoin ( $P = 0,01$ ) et l'intervalle vêlage-insémination fécondante a eu aussi tendance à diminuer (de 29 %,  $P = 0,1$ ). Dans cette étude, le traitement antibiotique intra utérin conduit donc à un taux de gestation significativement supérieur pour les vaches traitées entre 27 et 33 JPP par rapport aux vaches non traitées et les vaches traitées par les prostaglandines.

L'utilisation intra utérine d'antiseptique a été testée mais des effets négatifs sur la fertilité ont été mis en évidence. Knutti *et al.* (2000) ont comparé l'efficacité d'un traitement antiseptique par voie intra utérine et celle des prostaglandines chez 3276 vaches appartenant à 85 élevages, en Suisse (tableau 3). Les effets sur les performances de reproduction (taux de gestation dans les 200 jours post-partum, intervalle vêlage-insémination fécondante) sont évalués. Une différence est mise en évidence entre les vaches présentant une endométrite clinique sévère (< 50 % de pus dans le mucus vaginal ou > 50 %) et celle n'en présentant qu'une légère (mucus vaginal trouble).

En effet, le taux de gestation était supérieur chez les vaches présentant une endométrite légère par rapport aux vaches présentant une endométrite sévère (i.e. respectivement 83,2 % et 75,4 %,  $P < 0,05$ ).

L'utilisation de solutions antiseptiques par voie intra utérine était néfaste pour les vaches présentant une endométrite clinique légère car l'intervalle vêlage-insémination fécondante était de 100 jours contre 87 jours pour les vaches non traitées ( $P < 0,05$ ).

Outre les molécules ayant une Autorisation de Mise sur le Marché en France pour le traitement des endométrites, certains auteurs ont tenté d'utiliser pour l'endométrite le traitement appliqué aux métrites. Quelques études ont comparé l'efficacité des antibiotiques par voie générale face aux prostaglandines (Kaufmann *et al.*, 2010). Dans l'étude de Kaufmann *et al.* réalisée en Allemagne, 281 vaches présentant une endométrite clinique ont reçu un traitement entre 21 et 27 jours post-partum (la moitié des vaches ont reçu une injection de 1mg/kg de ceftiofur par voie intra musculaire 3 jours consécutifs, la seconde moitié du groupe a reçu deux injections de 5mg de cloprosténol par voie intramusculaire à 14 jours d'intervalle). A 42 et 48 jours post-partum, le taux de guérison était de 74,2 % pour les vaches ayant reçu le traitement antibiotique contre 80,2 % pour les vaches ayant reçu le traitement hormonal. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant les performances de reproduction.

D'autres molécules non utilisées habituellement dans le traitement des endométrites ont fait l'objet d'études telles que les enzymes protéolytiques (Drillich *et al.*, 2005). L'étude a été conduite en Allemagne sur 750 vaches. Dans cette étude, l'efficacité d'un traitement à base d'enzymes (16 mg de trypsine, 16 mg de chymotrypsine et 8 mg de papaine) associé à de la vitamine A (200 000 IU) et vitamine E (260 mg) est comparée à l'efficacité d'une prostaglandine (5mg de cloprosténol) et à un groupe témoin ne recevant aucun traitement et ne présentant pas d'endométrite clinique, entre 21 et 27 jours post-partum. Les vaches étaient de nouveau examinées entre 35 et 41 jours post-partum et recevaient une seconde fois le même traitement si elles présentaient toujours des signes d'endométrite clinique. Pour les vaches présentant une endométrite clinique après le deuxième examen, le taux de guérison était significativement plus élevé pour les vaches ayant reçu une injection de PGF que les vaches recevant des enzymes par voie intra utérine (i.e. 67,1 % et 47,3 % respectivement,  $P < 0,05$ ). Au sujet des performances de reproduction (intervalle vêlage-première insémination, taux de réussite en première insémination, intervalle vêlage-insémination fécondante), aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux traitements. Seul le taux de gestation des vaches ayant reçu plus d'une insémination était significativement plus faible dans le groupe de vaches recevant le traitement à base d'enzymes par rapport au groupe recevant l'injection de prostaglandines.

Néanmoins, les auteurs ont conclu à une absence d'intérêt de ces enzymes dans le traitement des endométrites : le taux de gestation à 250 jours post-partum était significativement inférieur pour les vaches présentant une endométrite et traitées aux enzymes que pour les vaches saines non traitées ( $P < 0,05$ ).

Au travers de ces nombreuses études réalisées dans le but de comparer l'efficacité des différents traitements disponibles pour les endométrites cliniques, aucun traitement ne fait l'unanimité. Toutefois, l'efficacité d'un traitement repose sur le diagnostic précoce de cette affection.

Par ailleurs, de nombreuses vaches déclarées saines lors du contrôle post-partum présentent en fait une endométrite subclinique, dont le traitement fait actuellement débat.

Rapport-Gratuit.com

**Tableau 3. Evaluation de l'efficacité, par les performances de reproduction, de différents traitements de l'endométrite clinique chez la vache laitière**

Jrs PP = jours post-partum, EM = endométrite, VIA1 = vêlage - première insémination, VIAf = vêlage – insémination fécondante

Premier auteur Année de parution	Echantillon d'étude	Période du recrutement	Paramètres de reproduction étudiés	Traitement 1	Traitement 2	Témoin	Significativité (p)	
Sheldon <i>et al.</i> 1998	300 Holstein (19 élevages)	21 jrs PP		1500 mg d'oxytétracycline par voie intra utérine	0.5mg cloprostenol IM	Absence	P > 0,05	
			Taux de réussite en 1ère IA	48,70%	52,50%			
Knutti <i>et al.</i> 2000	3276 vaches (Simmental, Red Holstein, Prim Holstein, Suisse de 85 élevages)	21-35 jrs PP		solution intra utérine	0,5mg cloprostenol IM	Absence d'endométrite clinique + présence EM clinique non traité	P > 0,05	
			taux de gestation	83,1% <sup>a</sup> (EM légère) 83,8% <sup>a</sup> (EM sévère)	84,2% <sup>a</sup> (EM légère) 64,7% <sup>a</sup> (EM sévère)			83,5% <sup>a</sup> (EM légère) 56,5% <sup>a</sup> (EM sévère)
			Intervalle V-IAF	100 jrs	?			87 jrs
LeBlanc <i>et al.</i> 2002	316 Holstein (27 élevages)	20-33 jrs PP		500 mg cefapirine par voie intra utérine	0,5 mg cloprosténol IM	EM clinique non traitée	P = 0,73	
			Intervalle vêlage-IA1	81 jrs <sup>a</sup>	79 jrs <sup>a</sup>			82 jrs
			Taux de gestation jusqu'à 120 jrs PP	34,2% <sup>a</sup>	36,2% <sup>a</sup>			29,20%
			Intervalle V-IAF	134 jrs <sup>a</sup>	164 jrs <sup>a</sup>			178 jrs
			Nombre d'IA	2,2 <sup>a</sup>	2,4 <sup>a</sup>			2,5
Drillich <i>et al.</i> 2005	750 vaches	21-27 jrs PP		16mg trypsine + 16mg chymotrypsine + 8mg papaine	0,5mg cloprostenol IM	Absence d'endométrite clinique	P > 0,05	
			Intervalle V-IA1	90,5 jrs <sup>a</sup>	91,2 jrs <sup>a</sup>			88 jrs <sup>a</sup>
			Taux de réussite en 1ère IA	38,3% <sup>a</sup>	40,9% <sup>a</sup>			40,8% <sup>a</sup>
			Intervalle V-IAF	122,5 jrs <sup>a</sup>	121,9 jrs			115,1 jrs <sup>b</sup>
Mejia <i>et al.</i> 2005	678 vaches	30-50 jrs PP		0,75 mg tiaprost IM		EM clinique non traitée	P < 0,001	
			Intervalle vêlage-IA1	92,6 jrs				72 jrs
			Intervalle V-IAF	121,9 jrs				100,2 jrs
Galvao <i>et al.</i> 2009 a	812 Holstein	44 jrs PP		10mL d'une solution intra utérine avec 125 mg de ceftiofur		Absence de traitement	P = 0,41	
			Taux de gestation 38 jrs après IA	34,7%				38,60%
			Taux de gestation 180 jrs après IA	27,40%				32,20%
Runcinam <i>et al.</i> 2009	349 vaches (6 élevages)	21 jrs PP		500 mg de cefapirine par voie intra utérine		Absence d'endométrite clinique + présence EM clinique non traité	P = 0,036	
			Taux de réussite en première IA	39%				43% (Absence EM)
			% de vaches pleines 6 semaines après la mise à la reproduction	48%				32% (EM clinique non traitée)
			% de vaches pleines 21 semaines après la mise à la reproduction	77%				55% (Absence EM)
								63% (EM clinique non traitée)
Kaufmann <i>et al.</i> 2010	281 Holstein (2 élevages)	21-27 jrs PP		1 mg/kg ceftiofur IM 3 jrs consécutifs	0,5 mg cloprostenol IM à 14 jrs d'intervalle	Absence	significatif	
			Taux de guérison	80,20%	74,20%			
			Intervalle V-IA1 moyen	69 jrs	69 jrs			
			% de vaches inséminées à 200 jrs PP	95%	93,6%			
			Taux de réussite en 1ère IA	20,9%	32,1%			

#### 4) Impact de la gravité de l'endométrite clinique

D'après Knutti *et al.* (2000), une différence sur les performances de reproduction et la réponse aux traitements existe entre les vaches présentant une endométrite clinique sévère et celles présentant une endométrite clinique modérée. En effet, le taux de gestation était supérieur chez les vaches présentant une endométrite légère par rapport aux vaches présentant une endométrite sévère (i.e. respectivement 83,2 % et 75,4 %,  $P < 0,05$ ) et le taux de gestation était aussi supérieur chez les vaches saines par rapport aux vaches présentant une endométrite clinique (i.e. respectivement 86,4 % et 82 %,  $P < 0,05$ ).

De plus, Kauffman *et al.* (2010) a montré la guérison clinique à 42-48 jours post-partum, des vaches atteintes d'endométrite clinique est affectée par la gravité de l'endométrite : une guérison plus faible pour les vaches à endométrite sévère par rapport aux vaches présentant une endométrite légère (OR = 0,24,  $P < 0,01$ ). De même, la chance d'être inséminée est plus faible pour les vaches atteintes d'endométrite clinique modéré ou sévère par rapport aux vaches atteintes d'endométrite clinique légère (i.e. HR = 0,74,  $P = 0,04$  et HR = 0,67,  $P = 0,01$  respectivement).

#### IV- Traitement des endométrites subcliniques

En pratique courante, il n'est pas possible de distinguer une vache atteinte d'endométrite subclinique d'une vache saine sans réaliser un frottis endométrial. De plus, aucune spécialité pharmaceutique vétérinaire ne dispose actuellement d'une Autorisation de Mise sur le Marché concernant le traitement des endométrites subcliniques.

Cependant, quelques études ont cherché à évaluer l'efficacité de molécules utilisées dans le traitement des endométrites cliniques (antibiotiques par voie générale ou par voie intra utérine) pour le traitement des formes cliniques.

Deux essais ont évalué l'efficacité du cloprosténol sur les vaches atteintes d'endométrite subclinique (Kasimanickam *et al.*, 2005 ; Galvao *et al.*, 2009b).

Dans l'étude de Galvao *et al.*, 406 vaches provenant de 5 élevages ont été examinées à 21 jours, 35 et 49 jours post-partum et ont reçu, pour la moitié de l'échantillon, une injection de 5 mg de dinoprost par voie intramusculaire. A chaque examen, une cytologie utérine était réalisée. Aucune amélioration du taux de réussite en première insémination n'a été observée grâce aux prostaglandines chez les vaches atteintes d'endométrite subclinique. L'incidence

des endométrites subcliniques n'a pas été diminuée par les injections de prostaglandines (37,9 % traitées vs 38,4 % non traitées à 35 jours post-partum,  $P = 0,76$  ; 34,0 % vs 40,4 % à 49 jours post-partum,  $P = 0,18$ ).

Dans l'étude de Kasimanickam *et al.*, l'efficacité d'une prostaglandine (0,5 mg de cloprosténol) administrée par voie intramusculaire a été comparée avec celle d'un antibiotique intra utérin (500 mg de céfapirine), en comparaison avec un groupe témoin non traité. Les vaches traitées avaient un taux de gestation supérieur de 70% pour la céfapirine ( $P < 0,01$ ) et de 89 % pour le cloprosténol ( $P < 0,05$ ) par rapport au lot témoin. L'intervalle vêlage-insémination fécondante était plus court pour les vaches recevant le traitement à base de céfapirine (115 jours,  $P = 0,01$ ) et pour les vaches recevant l'injection de cloprosténol (125 jours,  $P = 0,06$ ) par rapport au lot témoin (203 jours). En revanche, le taux de réussite en première insémination n'était pas significativement différent pour les lots traités par rapport au lot témoin, pour les vaches ne présentant pas d'endométrite subclinique ( $P > 0,05$ ).

Certaines études ont utilisé un traitement antibiotique intra-utérin (500 mg de céfapirine) sur toutes les vaches de leur échantillon ne présentant pas d'endométrite clinique (Kasimanickam *et al.*, 2005 ; Pasquin *et al.*, 2008). Le traitement a donc été appliqué à des vaches cliniquement saines, donc soit réellement saines, soit atteintes d'endométrites subcliniques.

Dans ces deux essais, les vaches ont reçu un traitement antibiotique intra-utérin à base de céfapirine et leurs performances de reproduction ont été comparées à celles de vaches saines non traitées. Pour Pasquin *et al.* (2008), le traitement n'a pas modifié l'intervalle vêlage-première insémination. En revanche, à 180 jours post-partum, le nombre de vaches gravides dans le groupe traité à la céfapirine était significativement plus élevé que dans le lot de vaches non traitées (i.e. 89,2 % et 78,5 % respectivement,  $P = 0,046$ ). Dans l'essai de Kasimanickam *et al.* (2005), le traitement par la céfapirine a permis de diminuer l'intervalle vêlage-insémination fécondante.

De même, d'autres études ont appliqué un traitement antibiotique par voie intra utérine ou des prostaglandines par voie intramusculaire à des vaches cliniquement saines et se sont attachés aux performances de reproduction, sans tenir compte du statut cytologique de ces vaches. Ainsi, dans l'essai de Kasimanickam *et al.* (2005), le taux de réussite en première insémination, quelque soit le statut cytologique de chaque vache, était supérieur dans les lots traités (cloprosténol et céfapirine) par rapport au lot témoin (i.e. 49 %, 42 % et 27 %

respectivement,  $P < 0,05$ ). De plus, l'intervalle vêlage-insémination fécondante était 23 jours plus court chez les vaches traitées par rapport aux vaches du lot témoin ( $P < 0,05$ ).

De même, d'après Galvao *et al.* (2009b), le traitement avec une prostaglandine améliore le taux de réussite en première insémination ( $P = 0,01$ ), quelque soit le statut cytologique initial des vaches.

Cette stratégie thérapeutique (sans diagnostic préalable) soulève donc la question d'un traitement systématique des vaches en post-partum et donc de l'utilisation raisonnée des antibiotiques.



# MATERIELS ET METHODES

## I- Constitution de l'échantillon d'étude

Pour la réalisation de notre étude, nous avons recruté des vaches laitières de race Prim'Holstein provenant de 3 élevages en région parisienne (Yvelines, 78) entre février et juin 2010. Le premier élevage est la Ferme d'AgroParisTech situé à Thiverval-Grignon (78) qui compte en moyenne 126 vaches en lactation. Pendant la période d'étude, la production mensuelle moyenne était de 10844 kg de lait avec un taux butyreux moyen de 38,9 g/L et un taux protéique moyen de 31,0 g/L. Le deuxième élevage, la ferme de Bissy (fig.1), se trouve à Bonnelles (78). 277 vaches étaient en lactation avec une production mensuelle de 9500-10 000 kg de lait et un TB = 36,9 g/L et un TP = 31,1 g/L. Enfin, le troisième élevage est la ferme de La Tremblaye à Boissière Ecole (78) qui avait 120 vaches en lactation, avec une production laitière moyenne de 11055 kg (TB = 38,5 g/L, TP = 32,3 g/L).

Le jour du recrutement, les vaches sont entre 28 et 35 jours post-partum. Seules les vaches sans endométrite clinique sont incluses dans l'étude.

**Figure 1. Stabulation en logettes dans l'élevage de Bissy**



## **II- Protocole expérimental**

A la première visite, après avoir repéré les vaches entre 28 et 35 jours post-partum, ces dernières sont marquées à l'aide d'une bombe de marquage (Ovi-Mark®, Kruuse, Langeskov, Danemark) à la base de la queue puis nous attribuons une note d'état corporel à chaque vache selon la classification proposée par l'ITEB et l'INRA (Bazin, 1984 ; annexe I). Cette classification est sur 5 points (0 ; 5), une note vue de dos est attribuée puis une note vue du flanc droit, la note d'état corporelle est la moyenne des deux premières. La note d'état corporel obtenue peut donc comporter des demi points.

### **1) Examen du contenu vaginal**

L'étape suivante est l'examen du contenu vaginal. Le nettoyage est réalisé selon le protocole décrit en annexe II. La vulve est nettoyée avec du savon à base de chlorhexidine (Savon désinfectant Rivadouce®, Laboratoire Rivadis, Louzy, France) puis séchée avec du papier absorbant. Une solution à base de chlorhexidine (Chloriseptine® alcoolique à 5 %, Axience, Pantin, France) est appliquée sur la vulve. Une main gantée (gants d'examen Sensigan, Alcyon, Paris, France) est lubrifiée dans un seau d'eau puis est insérée dans la vulve jusqu'à l'orifice postérieur du col afin de récupérer le contenu vaginal en ramenant la main de façon à former un réceptacle.

Le contenu vaginal est examiné au travers du gant de fouille, et classé en 5 catégories (fig.2) en fonction de son aspect macroscopique, adapté de la classification de Williams *et al.* (2005) : (0) absent, (1) normal, (2) trouble, (3) contenant moins de 50 % de pus et (4) avec plus de 50 % de pus. Le mucus est collecté dans un petit pot.

**Figure 2. Classification du mucus selon l'aspect macroscopique**  
**Adapté à partir de la classification de Williams *et al.* (2005)**  
**La catégorie (0) : absence de sécrétions vaginales n'a pas été représentée**



(1) Mucus translucide normal



(2) Mucus trouble



(3) Mucus < 50% pus



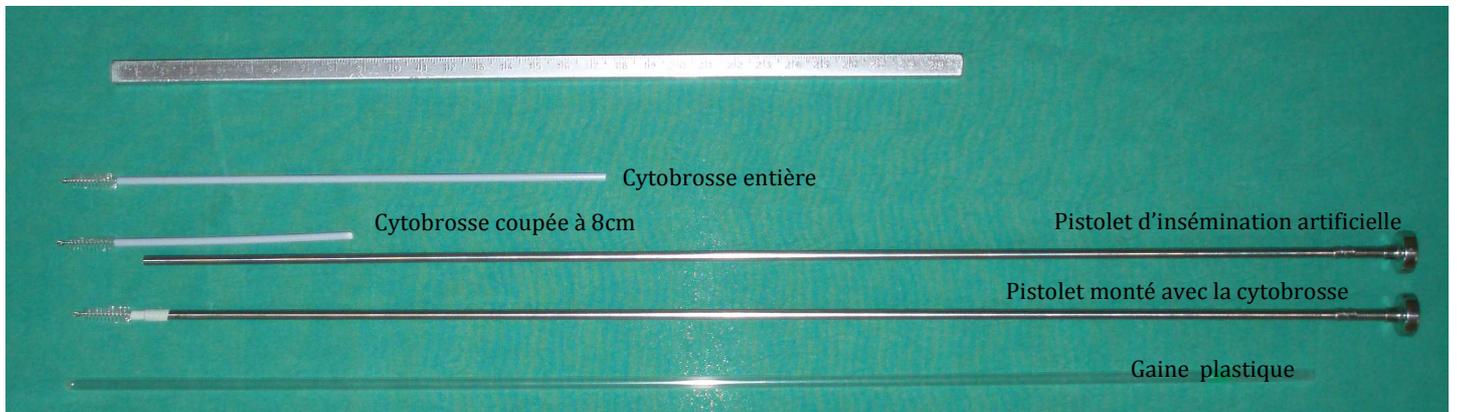
(4) Mucus > 50% pus

## **2) Prélèvement cytologique endométrial**

Le prélèvement cytologique endométrial nécessite un montage adapté pour grands animaux, constitué d'une cytobrosse stérile (Cytobrush® Plus GT, Medscand® medical, redistribué par Alcyon, Paris, France) et d'un pistolet d'insémination en acier inoxydable de diamètre interne de 3,0 mm (IMV Technologies, l'Aigle, France). La cytobrosse est coupée à 8 cm de la longueur de sa tige plastique et est insérée dans un pistolet d'insémination. La cytobrosse est fixée à l'extrémité du pistolet à l'aide d'Adhéroplaste Fibranne (BSN Medical, Vibraye, France). Le montage est ensuite introduit dans une gaine plastique pour insémination artificielle (Alcyon) afin de rigidifier l'ensemble (fig.3). Enfin, l'instrument est recouvert d'une chemise sanitaire (IMV Technologies) pour le protéger d'une contamination vaginale.

Pour réaliser la cytologie endométriale, le montage décrit précédemment est inséré dans une gaine souple (Deutsch & Neumann, Berlin, Allemagne) d'environ 30 cm (fig.4).

**Figure 3 (a et b). Montage de la cytobrosse et du pistolet d'insémination artificielle pour le prélèvement endométrial**



**Figure 4. Montage complet (avec les 2 gaines) pour le prélèvement endométrial**



L'ensemble (Fig.4) est introduit dans le vagin, une main gantée guide l'avancée du pistolet par voie rectale permettant ainsi de l'introduire dans l'orifice postérieur du col de l'utérus puis de progresser dans les anneaux du col dans le but d'atteindre le corps de l'utérus. Quand le pistolet se trouve dans le corps utérin, la chemise sanitaire est rompue en tirant à son

extrémité puis la gaine plastique protégeant la cytobrosse est retirée pour la libérer. Dès que la cytobrosse est découverte, celle-ci est plaquée contre la paroi utérine et une rotation dans le sens des aiguilles d'une montre est effectuée à l'extrémité du pistolet afin de réaliser le prélèvement endométrial. Une fois le prélèvement réalisé, la gaine plastique est repoussée sur la cytobrosse pour la protéger lors de l'extériorisation du pistolet, de façon à ne pas récupérer d'autres cellules. La gaine souple est maintenue en place lors de l'extériorisation du pistolet le temps de la manipulation pour ne pas avoir à cathétériser le col plusieurs fois.

#### **4) Réalisation du frottis**

Tout de suite après, les frottis sont réalisés sur des lames en verre (Thermo scientific®, Menzel-Gläser, Brunswick, Allemagne), qui sont séchées à l'air libre puis placées dans un porte-lame. Deux lames par cytobrosses sont réalisées et conservées. En cas de contamination sanguine importante du prélèvement, deux étalements sur des lames de brouillon sont effectués au préalable.

#### **5) Administration du traitement antibiotique intra-utérin METRICURE®**

Par ordre de recrutement, une vache sur deux est placée dans le lot témoin, l'autre moitié est placée dans le lot des vaches traitées. Un traitement antibiotique intra-utérin à base de céfapirine (500 mg, METRICURE®, MSD Santé Animale, Beaucauzé, France) est dans ce cas administré par voie vaginale dans l'utérus, via la gaine souple qui avait été laissée en place dans le col (fig.5). Une fois le traitement administré, la gaine est retirée.

La céfapirine est une céphalosporine de première génération. Elle agit en inhibant la lipoprotéine lipase qui permet la synthèse du peptidoglycane bactérien, c'est donc une molécule résistante aux pénicillases. La céfapirine est active sur les bactéries Gram négatif et Gram positif en particulier les Streptocoques, les Staphylocoques et *Arcanobacterium pyogenes*. La céfapirine est éliminée par voie rénale.

En revanche, comme notre étude a été réalisée dans des élevages commerciaux et à cause des considérations liées à la réalisation de prélèvements répétés, toutes les vaches ont reçu un traitement antibiotique intra-utérin METRICURE® (MSD Santé Animale) à J<sub>14</sub>, après notre dernier prélèvement cytologique.

**Figure 5. Mise en place du traitement antibiotique intra-utérin METRICURE®**



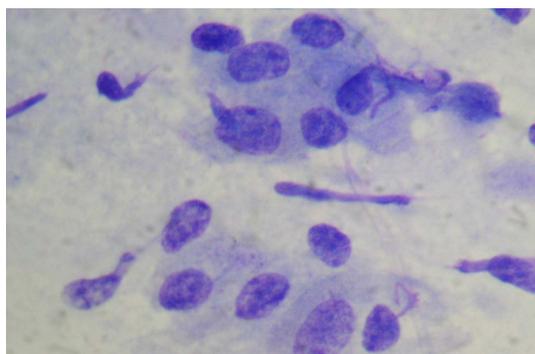
## **6) Examen cytologique**

Toutes les lames ont été colorées par la coloration de May-Grünwald-Giemsa, par un automate de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (modèle Aerospray, marque Wescor, Kitvia, Labarthe Inard, France) grâce à la collaboration du Dr Anne GEFRE (ingénieur de recherche dans le Service de Biochimie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse).

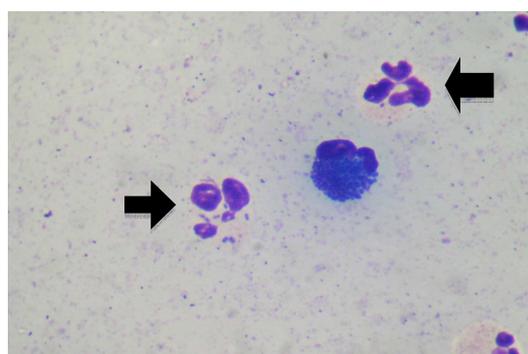
La lecture des frottis est effectuée par microscopie (CX 41 microscope, Olympus, Rungis, France). La méthode de lecture comprend, tout d'abord, une observation de la lame au grossissement x100 pour vérifier son homogénéité et rechercher une zone de lecture correcte. Le passage à un grossissement x1000 permet d'identifier la morphologie des cellules. Une progression de la lecture de la lame par créneaux permet de compter deux cents cellules par frottis.

Pour être comptabilisée, une cellule doit (fig.6) : avoir un contour nucléaire visible et entier, avoir un contour cytoplasmique visible et intègre et faire partie de l'une des trois catégories suivantes : granulocyte neutrophile (GNN), autres leucocytes (granulocyte éosinophile (GNE), granulocyte basophile (GNB), lymphocyte, monocyte/macrophage) et cellule épithéliale (quel que soit son type : agranulaire, granuleuse ou squameuse).

Figure 6 (a et b). Examens cytologiques de frottis utérins après prélèvement à la cytobrosse



(a) Examen cytologique d'un frottis utérin normal : amas de cellules épithéliales



(b) Examen cytologique d'un frottis utérin inflammé, avec présence de granulocytes neutrophiles (→) et des bactéries intracellulaires

Ne sont pas comptés : les cellules anucléées (hématies et squames), les cellules abimées, les noyaux nus, les amas de cellules tridimensionnels, les cellules fortement fusiformes, isolées ou en paquets, évoquant des fibroblastes. Par ailleurs, la contamination sanguine est évaluée selon les caractéristiques suivantes : (0) pas d'hématie, (+) quelques hématies, (++) plusieurs plages de lecture fortement hémorragiques et (+++) cellules à compter toutes incluses dans ces plages hémorragiques et de morphologie altérée. La présence de bactéries intracellulaires ou extracellulaires est également notée de façon qualitative ainsi que les causes des éventuelles difficultés de lecture.

Dans notre étude, le seuil d'inflammation utérine calculé comme pathologique est de 6 % de neutrophiles par rapport aux cellules épithéliales (Deguillaume, 2010 ; Deguillaume *et al.*, 2012). Toutes les vaches présentant un pourcentage de granulocytes supérieur ou égal à 6 % entre 28 et 35 jours post-partum présentent une endométrite subclinique.

## 7) Dosage de progestérone

Les prises de sang ont été réalisées à la veine coccygienne avec 1 tube de 5 mL contenant de l'héparine de lithium (Venosafe, TERUMO®, Guyancourt, France). Après les prélèvements et pendant le transport jusqu'au laboratoire, les prises de sang sont conservées à température ambiante. Chaque prise de sang a ensuite subi une centrifugation à 2000g pendant 5 minutes qui permet la séparation du plasma et du culot. Le plasma est récupéré grâce à une micropipette et conservé en deux aliquots congelés (dans deux congélateurs différents) à -20°C jusqu'à analyse.

Le taux de progestérone a été mesuré. Toutes les analyses ont été réalisées la même semaine sur deux jours. Les échantillons ont été décongelés au bain-marie à 37°C, homogénéisés par vortex puis les dosages ont été réalisés par ELISA automatisée selon la technique d'électrochemiluminescence « ECLIA » (HITACHI ELECSYS 2010®, Roche®, Neuilly sur Seine, France).

L'analyseur a été calibré pour la progestérone à l'aide du kit Progesterone II (COBAS®, Roche), de limite de détection basse 0,030 ng/mL, et de limite de détection haute 60 ng/mL. Les coefficients de variation intra et inter dosage pour la progestérone étaient respectivement 0,15 et 0,12.

Le taux de progestérone de 1ng/mL atteste de la présence d'un corps jaune fonctionnel (Senosy *et al.*, 2009).

### **III- Collecte et saisie de données**

#### **1) Collecte des données**

Lors du recrutement des vaches, des fiches papier étaient utilisées, remplies sur place par les deux opérateurs pour recenser les vaches recrutables (annexe III) et consigner les numéros de chaque prélèvement réalisé à la vache correspondante. L'état corporel des vaches a été noté le jour du prélèvement.

Les données concernant les évènements postpartum, le numéro de lactation et les performances de reproduction ont été recueillis, a posteriori, à partir des registres tenus par les éleveurs.

Lors de la lecture des frottis, une feuille permet de faire correspondre chaque numéro de lame à un numéro de vache.

#### **2) Codage et saisie des données**

A la suite de chaque visite, les informations collectées ont été saisies sur le logiciel Excel (Microsoft Excel®, version 2008 pour MAC, Microsoft Corporation, Issy-les-Moulineaux, France). Les tableaux informatiques reprenaient le format de base des feuilles pour minimiser les risques d'erreur.

La lecture des frottis cytologiques et le dosage de la progestérone étant différés, nous avons complété les tableaux au fur et à mesure des analyses.

#### **IV- Analyse statistique**

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (version 9.1, SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA, 2002). Le seuil considéré comme significatif est  $P < 0,05$ , très significatif pour  $P < 0,01$ .

Comme nous le détaillerons dans la partie résultats, nous avons essayé de répondre à plusieurs questions dans notre étude en comparant les médianes d'inflammation de nos différents lots. Notre étude cherchait à montrer l'innocuité du traitement intra-utérin à base de céfapirine après son administration ainsi que son efficacité lors d'endométrite subclinique. Pour ces deux questions, deux méthodes quantitatives étaient possibles.

Les comparaisons de médianes ont été utilisées pour évaluer l'efficacité du METRICURE® (MSD Santé Animale) : dans la première méthode, nous avons comparé les médianes d'inflammation à  $J_{14}$  des lots de vaches traitées et de vaches non traitées qui présentaient une endométrite subclinique au moment du recrutement ( $J_0$ ). En complément, dans la deuxième méthode quantitative, nous avons comparé les médianes d'inflammation entre  $J_0$  et  $J_{14}$  uniquement sur le lot de vaches présentant une endométrite subclinique et recevant un traitement au recrutement.

Des comparaisons de médianes similaires ont été réalisées pour les autres points abordés dans notre étude, elles sont détaillées en annexe IV.

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  SEM (erreur standard sur la moyenne)

De plus, trois paramètres ont été testés afin de connaître leur impact sur le pourcentage de granulocytes neutrophiles utérins : la note d'état corporel le jour du recrutement, le taux de progestérone sanguin le jour de l'examen cytologique ainsi que la parité des vaches (primipares versus multipares).

# RESULTATS

## I- Description de l'échantillon

Au total, 59 vaches ont été incluses dans l'étude.

### 1) Caractéristiques des animaux

Le tableau 4 présente les caractéristiques des animaux dans les trois élevages recrutés. Toutes les vaches de l'échantillon ont été prélevées pour les examens utérins. En revanche, quatre vaches ont été réformées après notre étude et n'ont donc fourni aucune donnée de performances de reproduction.

**Tableau. 4 Caractéristiques de l'échantillon d'étude et répartition des vaches dans chaque élevage**  
 IV-IA1 = intervalle vêlage-1<sup>ère</sup> insémination, J<sub>0</sub> = entre 28 et 35 jours post-partum, NEC = Note d'état corporel, IA = insémination artificielle, P<sub>4</sub> = progestérone

Effectif		Elevage 1 % (n)	Elevage 2 % (n)	Elevage 3 % (n)	Total % (n)
<b>Lactation</b>	Primipare	8	4	19	52,5 (31)
	Multipare	3	5	20	47,5 (28)
<b>NEC</b>	NEC ≥ 2,5	16 (5)	13 (4)	71 (22)	53 (31)
	< 2,5	21 (6)	18 (5)	61 (17)	47 (28)
<b>Traitement</b>	Metricure	18 (6)	18 (6)	64 (21)	56 (33)
	Aucun	19 (5)	12 (3)	69 (18)	44 (26)
<b>Inflammation col J0</b>	≥ 5%	36 (7)	8 (1)	58 (11)	32 (19)
	< 5%	10 (4)	20 (8)	70 (28)	68 (40)
<b>Inflammation utérus J0</b>	≥ 6%	27 (3)	9 (1)	64 (7)	19 (11)
	< 6%	17 (8)	17 (8)	67 (32)	81 (48)
<b>Nombre d'IA moyen par vache</b>	≥ 3 IA	2	4	8	26,9 (14)
	< 3 IA	8	3	27	73,1 (38)
<b>IV-IAF</b>	<50j	0	0	0	0 (0)
	50-110j	2	3	13	34,6 (18)
	>110j	8	4	22	65,4 (34)
<b>IV-IA1 moyen (j)</b>		154,2	76	104,9	111,7
<b>Nombre total moyen d'IA/vache</b>		2,3	2,9	2	2,4
<b>Cyclicité à J0</b>	P4 ≥ 1 ng/L	25 (6)	17 (4)	58 (14)	41 (24)
	P4 < 1 ng/L	14,5 (5)	14,5 (5)	71 (25)	59 (35)

L'élevage 3 représentait 66 % de l'effectif de l'étude.

L'échantillon était composé pour moitié de primipares (52,5 %) et de multipares (47,5%) et la moitié des vaches (53 %) avaient une note d'état corporel supérieure à 2,5.

Dans le protocole de notre étude, 56 % des vaches ont reçu un traitement intra-utérin à base de céfapirine entre 28 et 35 jours post-partum. Le reste de l'effectif n'a reçu aucun traitement lors du premier prélèvement ( $J_0$ ) entre 28 et 35 jours après le vêlage.

Dans notre échantillon, 41 % des vaches étaient cyclées entre 28 et 35 jours après le vêlage. Parmi ce groupe, 58 % des vaches étaient issues de l'élevage 3.

## **2) Performances de reproduction**

Dans notre échantillon, les vaches avaient un intervalle vêlage - première insémination moyen de 111,7 jours  $\pm$  SEM 8,3 (49-381 jours). Pour l'effectif, 12 données étaient manquantes pour ce paramètre à cause de la réforme de certaines vaches ou bien des informations manquantes dans les registres à notre disposition.

L'intervalle vêlage - insémination fécondante était en moyenne de 138,5 jours  $\pm$  SEM 9,4, avec des valeurs comprises entre 52 et 381 jours et avec 65,4 % des vaches au-delà de 110 jours. Cependant, pour l'effectif, on comptait 8 données manquantes pour ce paramètre. Ceci s'explique par le fait que des vaches ont été réformées ou étaient non gestantes au moment de la récolte des données.

Dans notre échantillon, nous avons un taux de réussite à la première insémination de 23 %. Nous avons récolté les données sur les performances de reproduction pendant 14 mois au terme desquels 50 vaches étaient gestantes parmi les 55 vaches inséminées, soit un taux de gestation de 90,9 %. Les vaches ont reçu en moyenne 2,4 inséminations artificielles  $\pm$  SEM 0,2, avec 26,9 % des vaches de l'effectif à plus de trois inséminations.

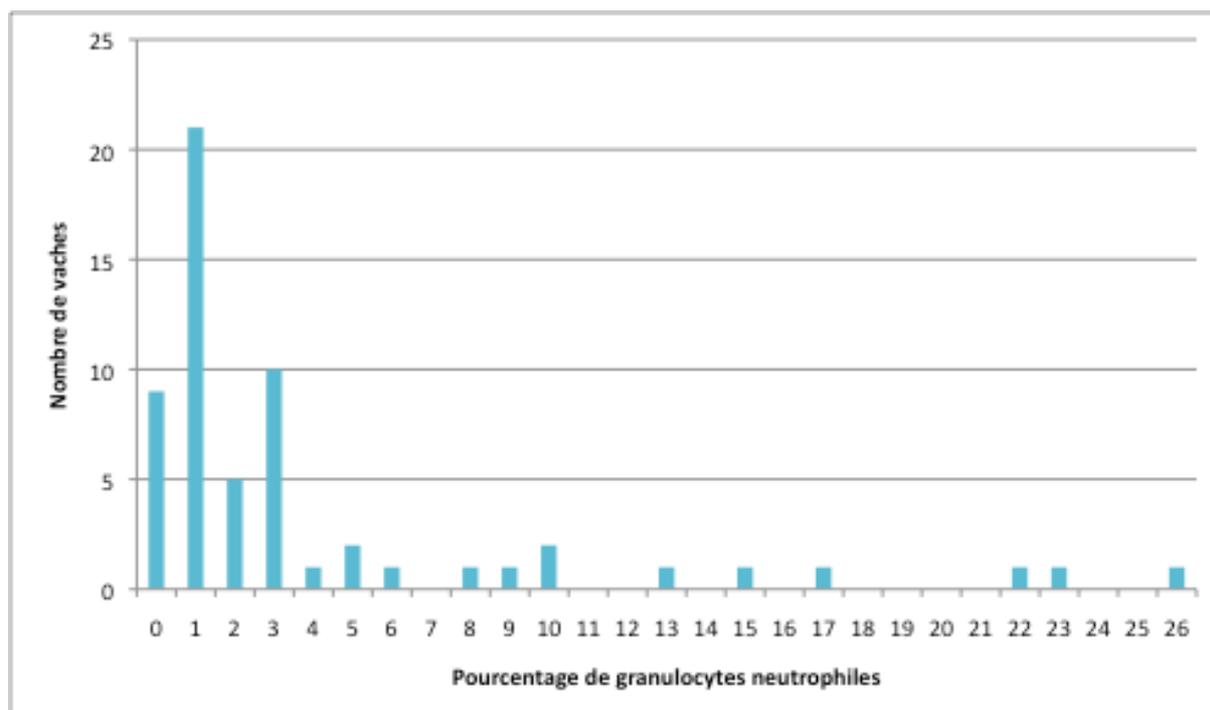
## **3) Description de l'inflammation endométriale**

Sur les 59 vaches de notre échantillon, le taux d'inflammation moyen était de  $4 \pm 1$  % de neutrophiles. La figure 7 représente la distribution de l'inflammation utérine dans notre échantillon à  $J_0$ , soit entre 28 et 35 jours post-partum. Dans cette fenêtre de temps, le seuil d'inflammation endométriale considéré comme pathologique est de 6 %.

A  $J_0$  la majorité de notre effectif, soit 39 vaches (66,1 % de notre effectif), présentait une inflammation utérine lors du recrutement comprise entre 1 et 5 %.

La prévalence des vaches présentant une endométrite subclinique dans notre échantillon était de 18,6 %.

Figure 7. Distribution de l'inflammation utérine dans notre échantillon d'étude à J<sub>0</sub> (59 vaches)



## **II- Evolution de l'inflammation**

### **1) Vaches atteintes d'endométrite subclinique**

Parmi les 11 vaches présentant une inflammation endométriale, 6 ont été traitées avec du METRICURE® (MSD Santé Animale) et 5 d'entre elles avaient moins de 6 % de granulocytes neutrophiles lors de la cytologie utérine réalisée 14 jours après le traitement (fig.8).

Cinq vaches atteintes n'ont pas été traitées. Parmi celles-ci, au bout de 14 jours, quatre vaches présentaient un taux de granulocytes neutrophiles inférieur à 6 %. Les médianes d'inflammation à J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub> et à J<sub>14</sub> de ces vaches (malades au recrutement et non traitées) étaient respectivement de 15 %, 9 % et 1 % (différence significative P = 0,02 entre J<sub>0</sub> et J<sub>7</sub>; P = 0,04 entre J<sub>0</sub> et J<sub>14</sub>).

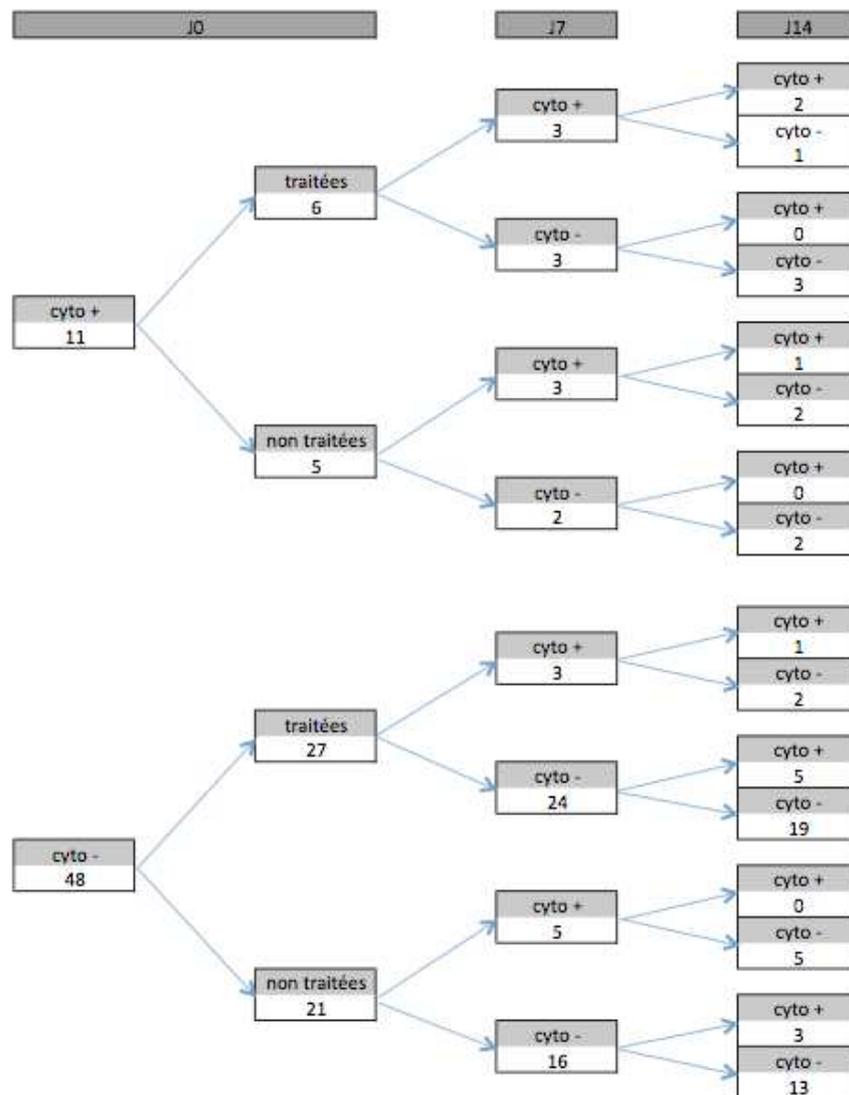
### **2) Vaches indemnes d'endométrite subclinique**

Dans notre échantillon, 48 vaches ne présentaient pas d'endométrite subclinique entre 28 et 35 jours post-partum. Parmi cet effectif, 27 vaches ont été traitées avec METRICURE® (MSD Santé Animale). Sept jours après l'administration de l'antibiotique intra utérin, 24

vaches (40,7 % de notre effectif) avaient toujours un taux de granulocytes neutrophiles inférieur à 6 %. Quatorze jours après l'administration du METRICURE® (MSD Santé Animale), 19 vaches (32,2 % de notre effectif) étaient encore saines (fig. 8).

Pour les 21 vaches saines non traitées, 5 vaches présentaient une inflammation utérine de plus de 6 % à J<sub>7</sub>. Cette inflammation était supérieure à 6 % 14 jours après pour 3 vaches de notre effectif. Les médianes d'inflammation à J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub> et J<sub>14</sub> des vaches saines au recrutement et non traitées étaient respectivement de 1 %, 2 % et 2 %. La différence n'était pas statistiquement significative entre J<sub>0</sub> et J<sub>7</sub> (P = 0,47), ni entre J<sub>0</sub> et J<sub>14</sub> (P = 0,80), ni entre J<sub>7</sub> et J<sub>14</sub> (P = 0,38).

**Figure 8. Evolution de l'inflammation utérine en fonction de l'état inflammatoire initial et du traitement**  
**Répartition des effectifs**



### **III- Facteurs associés à l'inflammation endométriale**

Dans notre échantillon, 53 % des vaches avaient une note d'état corporel supérieure à 2,5 contre 47 % de vaches avec une note d'état corporel inférieure à 2,5. Parmi les 11 vaches atteintes d'endométrite subclinique, 45,6 % d'entre elles présentaient une note d'état corporel inférieur à 2,5.

Dans notre échantillon, 52,5 % des vaches étaient des primipares contre 47,5 % de multipares. Parmi les vaches atteintes d'endométrite subclinique de notre échantillon, 54,5 % étaient des primipares.

Dans notre échantillon, 41 % des vaches étaient cyclées entre 28 et 35 jours après le vêlage c'est-à-dire qu'elles avaient un taux de progestérone sanguine supérieure ou égale à 1 ng/L. 63,6 % des vaches atteintes d'endométrite subclinique n'étaient pas cyclées.

### **IV- Relation entre inflammation endométriale et traitement antibiotique intra-utérin**

Dans notre étude, nous avons cherché à répondre à certaines questions biologiques telles que l'efficacité du traitement antibiotique intra utérin METRICURE® (MSD Santé Animale) sur l'inflammation endométriale dans le cadre des endométrites subcliniques ainsi que l'existence ou non d'un effet délétère du traitement 7 ou 14 jours après son administration.

#### **1) Le METRICURE® induit-il une inflammation cytologique à J<sub>7</sub> et à J<sub>14</sub> ?**

Dans un premier temps, nous avons comparé le taux de granulocytes neutrophiles dans l'endomètre du lot de vaches saines au recrutement et traitées à J<sub>0</sub> et du lot de vaches saines et non traitées à J<sub>0</sub>. Les lots étaient statistiquement comparables car les médianes d'inflammation étaient non significativement différentes (P = 0,148).

Les médianes d'inflammation 7 jours après le traitement étaient respectivement de 2 % pour le lot de vaches saines à J<sub>0</sub> non traitées et de 1 % pour le lot de vaches saines à J<sub>0</sub> traitées avec METRICURE® (MSD Santé Animale). Ces médianes n'étaient pas significativement différentes (P = 0,22). Si l'on examine les vaches saines à J<sub>0</sub> et traitées, on constate que leurs médianes d'inflammation à J<sub>0</sub> et à J<sub>7</sub> étaient de 1% (P = 0,62).

Nous avons réitéré les analyses statistiques 14 jours après le traitement. Les médianes d'inflammation à J<sub>14</sub> des vaches saines à J<sub>0</sub> et traitées et celles des vaches saines à J<sub>0</sub> et non

traitées étaient de 2 % ( $P = 0,618$ ). D'autre part, les médianes d'inflammation à  $J_0$  et à  $J_{14}$  des vaches saines à  $J_0$  et traitées avec du METRICURE® (MSD Santé Animale) obtenues n'étaient pas significativement différentes (i.e. 1 % et 2 %, respectivement,  $P = 0,1$ ).

## **2) Le METRICURE® a-t-il un effet bénéfique sur le degré d'inflammation des vaches atteintes d'endométrite subclinique ?**

Parmi les vaches atteintes d'endométrite subclinique (i.e., taux GNN  $\geq 6$  %) au moment du recrutement ( $J_0$ ), les lots traités et non traités présentaient des médianes d'inflammation statistiquement comparables ( $P = 0,85$ ). Nous avons cherché à voir si le METRICURE® (MSD Santé Animale) avait un effet bénéfique dès 7 jours après son administration ou après 14 jours.

Nous avons comparé les médianes d'inflammation à  $J_{14}$  des vaches présentant une endométrite subclinique entre 28 et 35 jours post-partum traitées et celles des vaches présentant une endométrite subclinique à  $J_0$  mais non traitées. A  $J_7$ , les médianes d'inflammation des lots traité et non traité étaient toutes les deux de 9 % ( $P = 0,64$ ).

A  $J_{14}$ , les médianes d'inflammation des femelles atteintes étaient respectivement de 3,5 % pour les vaches traitées et de 1 % pour les vaches non traitées ( $P = 0,26$ ).

Nous avons utilisé une seconde méthode quantitative. Pour cela, nous avons comparé les médianes d'inflammation à  $J_0$  des vaches présentant une endométrite subclinique et traitées à  $J_0$  et les médianes d'inflammation à  $J_{14}$  des vaches présentant une endométrite subclinique et traitées à  $J_0$ . Les médianes étaient respectivement de 11,5 % et de 3,5 %, cette différence était statistiquement très significative ( $P = 0,01$ ).

Les médianes d'inflammation des vaches présentant une endométrite subclinique et traitées étaient respectivement de 11,5 % à  $J_0$  et de 9 % à  $J_7$  ( $P = 0,81$ ).

A  $J_{14}$ , la médiane était de 3,5 % non statistiquement différente de  $J_7$  ( $P = 0,8$ ).

Enfin, nous avons comparé les médianes d'inflammation des vaches traitées entre 28 et 35 jours post-partum avec celles des vaches non traitées sans tenir compte du statut inflammatoire initial. Les médianes obtenues à  $J_{14}$  étaient respectivement de 1,5 % pour les vaches qui ne recevaient pas de traitement et de 2 % pour les vaches traitées. La différence n'était pas significative ( $P = 0,32$ ).

Tableau 5. Médiannes du pourcentage de neutrophiles sur les frottis endométriaux

	Vaches atteintes d'endométrite			Vaches indemnes			Toutes vaches		
	Traitées n = 6	Non traitées n = 5	p	Traitées n = 27	Non traitées n = 21	p	Traitées n = 33	Non traitées n = 26	p
<b>J0</b>	11,5	15	0,85	1	1	0,15	1	2,5	0,26
<b>J7</b>	9	9	0,64	1	2	0,22			
<b>J14</b>	3,5	1	0,27	2	2	0,61	2	1,5	0,32

Rapport-gratuit.com   
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

# DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la céfapirine, antibiotique intra-utérin, sur l'inflammation endométriale dans le cadre du traitement des endométrites subcliniques.

## **I- Critique du protocole d'étude**

### **1) Constitution de l'échantillon**

L'étude a été réalisée dans trois élevages de la région parisienne en suivi de reproduction avec l'ENVA. L'ensemble des vaches sont de race laitière Prim'Holstein. Les animaux inclus étaient en période d'involution utérine, entre 28 et 35 jours post-partum, et ne présentaient pas d'endométrite clinique.

Avant de réaliser les prélèvements cytologiques, nous avons évalué les sécrétions vaginales par une palpation vaginale afin d'éliminer du protocole les endométrites cliniques.

Cependant, Deguillaume (2007) a montré que 25 % des vaches présentant du pus dans le vagin n'avaient pas d'endométrite clinique mais seulement une vaginite ou une cervicite. Néanmoins, d'après Deguillaume et Chastant-Maillard (2009), l'examen vaginal permet l'identification des trois quarts des animaux malades, en générant 44 % de faux positifs. De plus, les critères de palpation transrectale, utilisés seuls, ne permettent pas une bonne identification des animaux malades. Les mesures conjointes du diamètre du col et des cornes identifient seulement 30 % des animaux malades. La mesure des dimensions utérines par palpation transrectale conduit donc à un sous-diagnostic des animaux atteints d'endométrite. Par son manque de sensibilité, la palpation transrectale en elle-même est donc loin d'être suffisante pour établir le diagnostic d'endométrite au sein d'un troupeau.

Nous avons exclu les vaches présentant une endométrite clinique de notre étude, elles auraient pourtant fait de bons témoins positifs, mais réalisant notre essai dans un élevage commercial et non expérimental, nous n'aurions pas pu laisser la moitié de ce lot non traité, pour des considérations économiques évidentes. En revanche, les vaches de notre essai qui

présentaient une endométrite subclinique étaient laissées non traitées car le résultat de la cytologie endométriale n'était connu que plusieurs semaines après la réalisation du prélèvement. Par ailleurs, l'éleveur ne connaissait pas le statut des vaches traitées et non traitées dans le protocole.

Dans notre essai, nous avons étudié une race unique : la Prim'Holstein. Nous avons peu de données sur la cytologie endométriale et la prévalence des endométrites subcliniques dans les autres races (Santos *et al.*, 2009 ; Bacha et Regassa, 2010). De plus, la Prim'Holstein est la race laitière la plus répandue dans le monde, celle qui est le plus « exploitée » d'un point de vue métabolique et est donc la plus à risque pour l'endométrite, mais aussi celle qui pose le plus de problème de fertilité, d'où une bonne raison d'évaluer la qualité du milieu utérin et les traitements dans cette race.

Notre étude s'est intéressée à l'effet de la céfapirine entre 28 et 35 jours post-partum, or il aurait été intéressant d'étudier ses effets dans les jours précédant l'insémination, compte tenu de la forte prévalence des endométrites subcliniques à cette période (57 %, Deguillaume, 2010 ; Lamorinière et Lecossais, 2011).

## 2) Prélèvements cytologiques

L'examen cytologique utérin apparaît comme la méthode de choix dans l'évaluation de l'inflammation endométriale (Kasimanickam *et al.*, 2004 ; Gilbert *et al.*, 2005 ; Ahmadi *et al.*, 2005 ; Deguillaume, 2007 ; Barlund *et al.*, 2008). C'est pourquoi cette technique diagnostique a été choisie dans notre étude.

Il y a deux techniques possibles pour réaliser une cytologie endométriale : la cytobrosse et le lavage utérin. Selon Barlund *et al.* (2008), la répétabilité de l'examen cytologique réalisé par cytobrosse est plus grande (0,85) que pour le lavage utérin et l'utilisation d'une cytobrosse entraîne moins de manipulations dans l'utérus, donc serait moins délétère pour l'utérus. Enfin, il y a moins de risque de rester sans cellules collectées en utilisant la cytobrosse.

Kasimanickam *et al.* (2005), ont comparé eux aussi les techniques de cytbrossage et de lavage utérin. Pour cela, 35 vaches de race Prim'Holstein ont été prélevées par les deux techniques entre 20 et 33 jours post-partum et entre 34 et 47 jours post-partum. Entre les deux techniques, les résultats étaient significativement différents lors du premier prélèvement mais pas au second prélèvement. Par contre, pour 17% des vaches, il n'a pas été possible de

recueillir du liquide par lavage. Ainsi, la technique de cytbrossage s'est révélée supérieure dans cette étude.

De plus, il était nécessaire de valider l'innocuité de la technique, à la fois pour le bien-être animal et pour éviter un biais dans l'expérience. Dans notre étude, nous avons suivi les vaches par prélèvement cytologique sur une période de deux semaines. Kaufmann *et al.* (2009) ont effectué des cytologies endométriales 4h après l'insémination. En comparant les taux de gestation des vaches ayant subi un prélèvement cytologique avec celui des vaches non prélevées, le prélèvement cytologique à l'aide d'une cytbrosse semble d'une totale innocuité (taux de gestation respectifs 43,3 % et 41,7 %). Cette étude met en évidence l'innocuité d'un prélèvement ponctuel. Par ailleurs, Choukroun et Pineau (2010) ont mis en évidence l'innocuité des prélèvements endométriaux et cervicaux répétés toutes les semaines.

Notre prélèvement était réalisé au niveau du corps de l'utérus. Or une cytbrosse ne collecte des cellules que sur une zone très localisée de l'endomètre, à la différence du liquide injecté lors de lavage utérin. Or l'inflammation est hétérogène au sein de l'utérus : le degré d'inflammation diffère entre le corps utérin et les deux cornes, ainsi qu'entre la corne gauche et la corne droite. Cependant, nous avons conservé un site de prélèvement dans le corps, le pourcentage de granulocytes neutrophiles à cet endroit ayant été démontré comme prédictif des performances de reproduction ultérieures (Deguillaume, 2010). Par ailleurs, on ne dispose pas à l'heure actuelle de seuils caractérisant une inflammation pathologique dans les cornes utérines.

Dans notre étude, trois expérimentateurs ont effectué la lecture des frottis cytologiques, chaque lame n'a été comptée que par un seul expérimentateur. Selon Santos *et al.* (2009), la proportion des différentes populations cellulaires comptée indépendamment par deux examinateurs n'est pas significativement différente. De plus, Deguillaume (2010) a démontré que la variation inter et intra opérateur était faible (coefficient de concordance de Lin respectivement de 0,91 et 0,88) et que le résultat était fiable. En effet, 200 cellules étaient comptées par frottis, au grossissement x400, et seulement trois catégories de cellules étaient dénombrées quantitativement. La cohérence des lectures a été assurée par l'utilisation de critères de lecture et de caractérisation des cellules communs et une période d'apprentissage avec lecture de lames en commun.

Nous avons seulement considéré le seuil de granulocytes neutrophiles sans nous attacher au reste des leucocytes car d'après Deguillaume (2010), les granulocytes neutrophiles constituent la population leucocytaire majoritaire quelque soit le délai post-partum. Dans

l'étude réalisée par Deguillaume (2010), les proportions de granulocytes neutrophiles variaient entre 79 % et 100 % des leucocytes totaux. Les autres sous populations cellulaires étaient constituées par les monocytes et les lymphocytes, dont la proportion minimale ne présentait pas de variation significative au cours du temps. Les granulocytes éosinophiles étaient absents de 95 % des frottis.

### **3) Dosage de progestérone**

Concernant le dosage de progestérone, nous avons uniquement considéré les vaches cyclées comme les vaches ayant un taux de progestérone sanguin supérieur à 1 ng/L à J<sub>0</sub>. Nous n'avons pas fait de suivi de la progestérone avec un second prélèvement à J<sub>10</sub> donc nous avons négligé dans notre estimation du nombre de vaches cyclées entre 28 et 35 jours post-partum, les vaches qui étaient en phase folliculaire à J<sub>0</sub>.

### **4) Traitements**

Dans notre étude, lors du recrutement entre 28 et 35 jours post-partum, une vache sur deux recevait un traitement antibiotique intra-utérin à base de céfapirine (METRICURE®, MSD Santé Animale). Les vaches du lot témoin n'ont pas reçu de placebo car le but de notre étude était de montrer l'efficacité de la spécialité METRICURE® (MSD Santé Animale) et non de l'efficacité seule de la céfapirine et ce, dans un but de proposer une solution thérapeutique utilisable par les vétérinaires praticiens.

S'agissant d'élevages commerciaux et non pas d'élevages expérimentaux, nous n'avons donc pas pu conserver de lot témoin, c'est-à-dire de vaches ne recevant aucun traitement tout au long de l'expérimentation. Toutes les vaches ont reçu un traitement antibiotique intra-utérin à base de céfapirine (METRICURE®, MSD Santé Animale) à la fin de notre étude, après le dernier prélèvement cytologique, soit 14 jours après le premier prélèvement cytologique.

Cela introduit donc un biais concernant l'interprétation des performances de reproduction puisqu'il s'agit finalement de comparer des vaches recevant un traitement 14 jours après le début de nos travaux expérimentaux et des vaches recevant deux traitements, l'un à J<sub>0</sub> et l'autre 14 jours après. Par ailleurs, l'objectif était davantage de voir l'effet sur l'inflammation que sur les performances de reproduction pour lesquelles un effectif plus important est nécessaire (320 vaches).

## 5) Qualité des données

Nous avons récolté les données en plusieurs étapes, à l'aide des documents d'élevage pour une grande partie, et à l'aide des notes prises par l'éleveur pour certaines informations. Leur fiabilité dépendait donc de l'assiduité de chacun à noter les événements sanitaires.

Le traitement des données sous forme de tableau récapitulatif par chacun des manipulateurs a permis un contrôle des éventuelles erreurs de frappe.

Enfin, pour l'analyse statistique, nous avons considéré nos prélèvements comme des données indépendantes. Ce choix est critiquable, puisqu'une même vache était prélevée plusieurs fois, à 7 jours d'intervalle. De plus, des vaches appartenant à un même élevage ne sont pas indépendantes. Pour notre étude, seuls trois élevages ont été recrutés. L'échantillon était de petite taille (60 animaux). Il est possible que l'augmentation de celui-ci permette de mettre en évidence des résultats significatifs (nombre d'animaux nécessaires : 320 vaches).

## **II- Résultats**

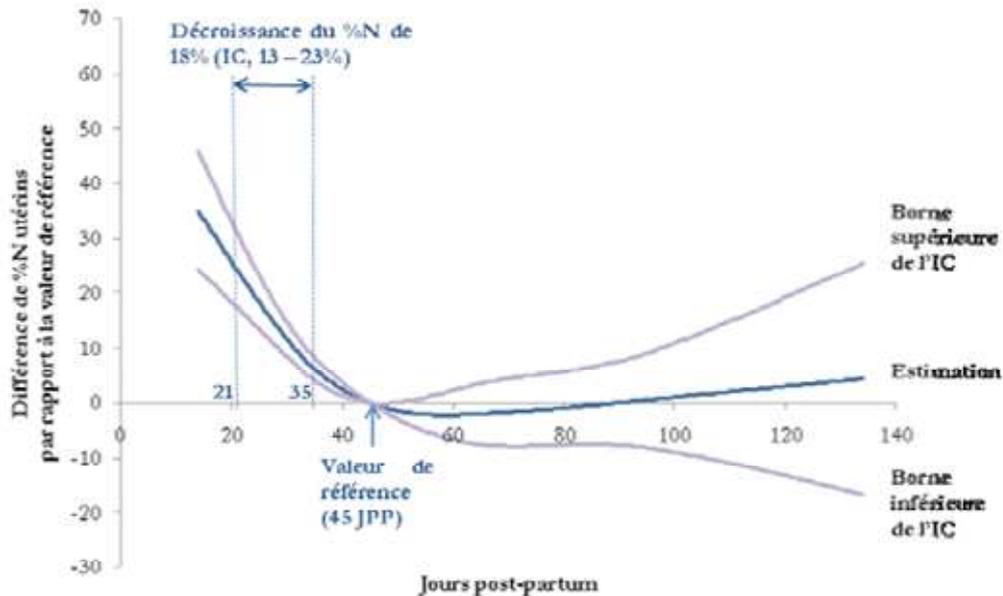
### 1) **Inflammation endométriale**

#### **a- Choix du seuil de positivité de cytologie utérine**

L'inflammation endométriale décroît progressivement au cours du temps (Deguillaume, 2010 ; figure 9). Il est donc nécessaire de réajuster les seuils de neutrophiles considérés comme délétères au fur et à mesure du temps.

**Figure 9. Modélisation de l'évolution du taux de neutrophiles endométriaux en fonction du délai post-partum (Deguillaume, 2010)**

%N : taux de neutrophiles, IC : intervalle de confiance, JPP : jours post-partum  
 La ligne horizontale (axe des abscisses) correspond à une différence nulle du %N par rapport à la valeur de référence du %N mesurée pour un délai de 45 JPP.



Dans notre étude, le seuil d'inflammation utérine considéré comme pathologique, entre 28 et 35 jours post-partum, était de 6 % de neutrophiles par rapport aux cellules épithéliales. Selon Deguillaume (2010), l'impact de l'inflammation génitale sur le taux de gestation a été caractérisé jusqu'à 300 jours post-partum, à l'aide d'une analyse de survie, utilisant les courbes de Kaplan-Meier et le modèle de Cox ajusté pour la parité, la NEC et l'élevage d'origine. Ainsi, pour les frottis endométriaux réalisés avant 35 jours post-partum, le critère d'Akaike a révélé que le pourcentage de neutrophiles minimum prédictif des performances de reproduction était de 6 %. Le risque relatif ajusté des chances de gestation dans les 300 jours post-partum était de 0,4 (IC 95 %, 0,2 – 0,7,  $P < 0,01$ ). Il est comparable au seuil de 5-6 % proposé par Dubuc *et al.*, 2010.

## **b- Prévalence**

Nous avons donc défini les vaches présentant une endométrite subclinique comme les vaches avec un frottis endométrial avec plus de 6 % de neutrophiles par rapport aux cellules épithéliales entre 28 et 35 jours post-partum. Selon cette définition, la prévalence de l'affection dans notre échantillon était de 18,6 %.

Dans la littérature, la prévalence des vaches atteintes d'endométrite subclinique obtenue dans des délais de prélèvements similaires à notre étude varie entre 12 % et 38 % des vaches mais avec un seuil de granulocytes neutrophiles plus ou moins élevé. En effet, Galvao *et al.* (2009a) ont obtenu une prévalence de 38 % de vaches atteintes d'endométrite subclinique à 35 jours post-partum avec un seuil de granulocytes pathologique de 6,5 %. Barlund *et al.* (2008) ont considéré le seuil de granulocytes pathologique lorsqu'il était supérieur à 8 % de neutrophiles entre 28 et 41 jours post-partum : ils ont obtenu une prévalence de 12 % lorsque le prélèvement cytologique était réalisé avec une cytobrosse et de 16 % lors de lavage utérin. Deguillaume (2007) avait obtenu une prévalence de 26 % de vaches atteintes d'endométrite subclinique entre 21 et 60 jours post-partum lorsque le seuil de granulocytes pathologique était de 5 %.

### **c- Guérison spontanée**

Dans notre étude, à J<sub>14</sub>, 4 vaches sur 5 parmi le lot des vaches présentant une endométrite subclinique, lors du recrutement entre 28 et 35 jours post-partum et n'ayant pas été traitées ne présentent plus d'endométrite subclinique (la différence entre médianes d'inflammation à J<sub>0</sub> et à J<sub>14</sub> des vaches en endométrite subclinique et non traitées est significative P = 0,04).

Cette guérison spontanée a pu aussi être mise en évidence dans notre échantillon sept jours après le début de notre expérimentation (40 % des vaches présentant une endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et non traitées étaient guéries à J<sub>7</sub>, P = 0,02). Il semblerait qu'il y ait une guérison spontanée des formes subcliniques d'endométrite entre 7 et 14 jours.

La guérison spontanée, au moins apparente avec la disparition des écoulements vaginaux purulents, a été décrite pour les endométrites cliniques. Dans une étude menée par Gautam *et al.* en 2010 sur 291 vaches, la prévalence d'endométrites cliniques était de 23,6 %. Entre 15 et 60 jours post-partum sans qu'aucun traitement n'ait été utilisé, 74,7 % des vaches atteintes entre 15 et 60 jours post-partum étaient guéries cliniquement entre 60 et 150 jours post-partum. Cette guérison spontanée était observée chez les vaches atteintes d'endométrite clinique de gravité moyenne. La gravité des endométrites dans cette étude était classée en fonction de la quantité de pus présente dans le vagin : endométrite légère lorsque le mucus vaginal présentait des flammèches de pus, modéré lorsqu'il y avait moins de 50 % de pus mélangé au mucus vaginal, sévère lorsque la quantité de pus était supérieure à 50 %. De plus,

les performances de reproduction des vaches spontanément guéries étaient équivalentes à celles des vaches saines dès le premier examen post-partum.

Dubuc *et al.* (2011a) ont fait les mêmes constatations sur 2178 vaches y compris sur les endométrites cliniques et cytologiques. Ainsi, ils ont observé une guérison spontanée, chez 66 % des vaches atteintes d'endométrite cytologique et 63 % pour les endométrites cliniques. Mais à l'inverse de Gautam *et al.* (2010), les vaches ayant eu une guérison clinique spontanée avaient un intervalle vêlage-insémination fécondante moyen plus long de 18 jours par rapport aux vaches saines tout le long de l'étude.

#### **d- Réactivation spontanée**

Dans notre étude, parmi les 48 vaches saines entre 28 et 35 jours post-partum, 21 vaches n'ont pas reçu de traitement. Parmi ces 21 vaches, 5 présentaient une endométrite subclinique au second prélèvement cytologique, 7 jours après le début de notre étude (différence entre médianes d'inflammation à J<sub>0</sub> et à J<sub>7</sub> des vaches saines et non traitées est non significative P = 0,47), et 3 vaches 14 jours après inclusion (différence entre médianes d'inflammation à J<sub>0</sub> et à J<sub>14</sub> des vaches saines et non traitées est non significative P = 0,80).

Ainsi, dans notre effectif, nous avons mis en évidence quelques cas de réactivation spontanée de l'inflammation chez les vaches saines au recrutement (23,8 % à J<sub>7</sub> et 18,8 % à J<sub>14</sub>, P > 0,05).

Dans l'étude de Gautam *et al.* (2010), parmi les vaches ne présentant pas d'endométrite clinique entre 15 et 60 jours post-partum, 10,6 % de cet effectif présentaient une endométrite clinique entre 60 et 150 jours post-partum. Cependant, cette étude ne s'intéressait qu'aux formes cliniques. Il est donc tout à fait possible que les vaches, qui étaient cliniquement saines avant 60 jours post-partum, étaient en réalité atteintes d'endométrite subclinique. En effet, en l'absence de signes cliniques d'endométrite, un nombre non négligeable de vaches (plus de 50 %) sont atteintes d'endométrite subclinique (Gilbert *et al.*, 2005 ; Kasimanickam *et al.*, 2004). De plus, Drillich *et al.* (2005) ont montré que parmi des vaches ne présentant pas d'endométrite clinique entre 21 et 27 jours post-partum, 5 % d'entre elles montraient des signes d'endométrite entre 68 et 74 jours post-partum.

Deguillaume (2010) a également observé des réactivations de l'inflammation endométriale en suivant les profils d'inflammation endométriale individuels au cours du post-

partum. Certains animaux présentaient une décroissance initiale de l'inflammation, conforme au modèle général (figure 9), mais suivie d'un ou plusieurs épisodes de réactivation en post-partum tardif. Cette réactivation était souvent sévère (associée à un pourcentage de granulocytes neutrophiles élevé, supérieur à 40 % de neutrophiles) et fugace (phénomène d'une durée de moins de sept jours, sans traitement). Dans la mesure où ces phénomènes apparaissaient à divers moments du post-partum, le modèle global d'évolution de l'inflammation prenait un aspect plat, avec un intervalle de confiance important (figure 9).

Tout comme Gautam *et al.* (2010), Dubuc *et al.* (2011) avaient aussi mis en évidence chez des vaches saines à 35 jours post-partum une réactivation spontanée de l'inflammation à 56 jours post-partum pour 6 % de l'effectif.

### **3) Facteurs associés à l'inflammation endométriale**

Dans notre étude, nous avons cherché un lien entre l'inflammation endométriale et des facteurs de confusion potentiels. Nous nous sommes intéressés à la note d'état corporel, la parité ainsi que la reprise de cyclicité. Notre échantillon d'étude étant trop petit, nous n'avons pas pu tirer d'analyse statistique concernant ces facteurs de confusion.

Dans l'étude de Deguillaume (2010), aucun facteur propre à l'animal, à son statut énergétique ou métabolique n'était non plus significativement associés à la présence d'une inflammation génitale entre 21 et 35 jours post-partum. Dans la littérature, Dubuc *et al.* (2011) ont montré que les vaches ayant une note d'état corporel inférieure à 2,75 avaient un plus haut risque de présenter une infection utérine. L'effet de la parité en tant que facteur de risque d'inflammation génitale est controversé : inexistant pour Gilbert *et al.* (2005) ou une prévalence plus forte d'endométrite subclinique chez les multipares pour Leblanc *et al.* 2002.

Concernant la reprise de cyclicité, d'après Deguillaume (2010), l'évolution du pourcentage de granulocytes neutrophiles utérin en post-partum précoce était similaire que les vaches aient repris (n = 26) ou non (n = 14) leur cyclicité avant 35 jours post-partum. Cependant, la décroissance initiale (entre 21 et 35 jours post-partum) semblait moins rapide chez les vaches sans reprise précoce de la cyclicité. Dans une étude de Senosy *et al.* (2009) où 45 vaches Holstein ont été examinées entre 16 et 49 jours post-partum, le pourcentage de granulocytes neutrophiles était supérieur chez les vaches ne présentant pas de corps jaune par rapport aux vaches possédant un corps jaune fonctionnel lors de la quatrième semaine d'examen (i.e. 11,7 % et 24, 6 % respectivement,  $P < 0,05$ ). Une association entre le pourcentage de granulocytes neutrophiles et l'apparition du corps jaune a été mise en

évidence la cinquième semaine de l'examen (11,7 % de neutrophiles en moyenne en présence d'un corps jaune contre 24,6 % sans corps jaune,  $P < 0,05$ ). De même, il y avait une diminution significative de pourcentage de granulocytes neutrophiles entre la quatrième et la cinquième semaine chez les vaches possédant un corps jaune.

#### **4) Relation entre inflammation endométriale et traitement antibiotique intra-utérin**

##### **a- Innocuité du METRICURE®**

Pour évaluer l'innocuité de l'administration du METRICURE® (MSD Santé Animale), nous avons comparé les médianes d'inflammation des vaches saines traitées et non traitées 7 et 14 jours après le traitement. La différence obtenue n'était significative à aucune des deux dates.

Nous pouvons donc en conclure que l'inflammation endométriale à  $J_7$  ne différait pas pour le lot de vaches saines à  $J_0$  non traitées et le lot de vaches saines à  $J_0$  traitées avec METRICURE® (MSD Santé Animale). Néanmoins, nous ne pouvons pas exclure qu'il y ait une inflammation transitoire d'une durée inférieure à 7 jours.

##### **b- Efficacité du METRICURE®**

Pour évaluer l'efficacité du METRICURE® (MSD Santé Animale) sur le degré d'inflammation endométriale, nous avons comparé entre les lots traités et non traité les taux de granulocytes neutrophiles à  $J_7$  et à  $J_{14}$  des vaches initialement atteintes d'une endométrite subclinique. Les médianes des taux de neutrophiles ne différaient à aucun des deux jours d'examen.

Nous n'avons donc pas pu mettre en évidence dans notre échantillon d'effet bénéfique du METRICURE® (MSD Santé Animale) sur l'intensité de l'inflammation utérine, chez les vaches en endométrite subclinique.

Néanmoins, le pourcentage de vaches atteintes d'endométrite subclinique est de 54,5 % à  $J_0$  avec traitement, contre 33,3 % à  $J_{14}$ . Cette différence était significative ( $P = 0,01$ ). L'effet du METRICURE® (MSD Santé Animale) était donc bénéfique à  $J_{14}$ , mais il n'apparaissait pas à  $J_7$ .

Dans notre essai, à fortiori nous n'avons pas non plus observé de diminution de l'intensité de l'inflammation endométriale en prenant en compte l'ensemble de la population indépendamment de l'état inflammatoire initial.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'effet majeur du METRICURE® (MSD Santé Animale) sur l'inflammation endométriale. Néanmoins, rappelons que la céfapirine est un antibiotique. Son efficacité avait été testée sur une infection utérine que l'on pensait être à l'origine d'une inflammation. Cependant, l'inflammation cytologique ne s'accompagne pas systématiquement d'une colonisation bactérienne de l'utérus (Galvao *et al.*, 2009 ; Sheldon *et al.*, 2009 ; Dubuc *et al.*, 2010). Dans l'étude de Galvao *et al.* (2009), seules respectivement 15 % et 25 % des vaches avaient simultanément une endométrite cytologique et des bactéries présentes dans la lumière utérine ce qui rend d'autant moins pertinent l'utilisation d'antibiotiques.

En effet, il s'agit de savoir si les antibiotiques agissent uniquement sur la contamination bactérienne par leur rôle bactériostatique ou bactéricide, ou s'ils sont également efficaces sur la réduction de l'inflammation. Dans notre étude, nous n'avons pas réalisé de bactériologie pour savoir si les vaches atteintes d'endométrite subclinique présentaient une contamination bactérienne simultanée. Initialement, dans notre protocole expérimental, un prélèvement cytologique supplémentaire avait été réalisé et conservé à -80°C pour faire de la métagénomique afin de caractériser la présence de bactéries et de la corréler ou non à l'inflammation génitale.

S'il s'avère qu'une inflammation de l'endomètre n'est pas toujours liée à une contamination bactérienne, il pourrait être intéressant d'envisager l'utilisation de molécules anti-inflammatoires par voie générale, le plus dur étant de trouver une molécule et une forme galénique adaptée pour réduire l'inflammation de l'endomètre sans interférer avec la réponse immunitaire globale de l'organisme.

En revanche, dans la littérature, deux essais (Kasimanickam *et al.*, 2005 ; Pasquin *et al.*, 2008) ont montré l'intérêt de l'utilisation de la céfapirine chez les vaches atteintes d'endométrite subclinique. Ils n'ont néanmoins pas examiné l'effet sur l'inflammation mais sur les performances de reproduction. Pasquin *et al.* a mis en évidence une augmentation du nombre de vaches gestantes à 180 jours post-partum après administration intra-utérine de céfapirine, quelque soit leur statut cytologique initial.

Kasimanickam *et al.* (2005) avait obtenu avec le même protocole une réussite en première insémination (15 points), ainsi qu'un raccourcissement de 23 jours de l'intervalle vêlage-insémination fécondante.

Comme nous n'avons pas pu mettre en évidence, dans notre échantillon, une efficacité du METRICURE® (MSD Santé Animale) sur l'inflammation endométriale des vaches atteintes d'endométrite subclinique entre 28 et 35 jours post-partum, il serait donc intéressant de poursuivre l'étude pour augmenter l'effectif, et d'examiner les performances de reproduction en parallèle de l'état inflammatoire. Il est possible que l'effet positif de la céfapirine sur les performances de reproduction des vaches non cliniques (Kasimanickam *et al.*, 2005 ; Pasquin *et al.*, 2008) soit indépendant de la diminution de l'état inflammatoire.

### **III- Perspectives**

Nous avons vu que pour diagnostiquer ces vaches présentant une endométrite subclinique, il fallait réaliser un frottis cytologique, or le résultat n'est pas immédiat. Au vu de l'innocuité de la céfapirine sur l'inflammation endométriale, la difficulté du diagnostic, la forte prévalence des vaches présentant cette affection (environ 50 % des vaches saines d'endométrite clinique) ainsi que les impacts économiques importants, se pose la question du traitement systématique de toutes les vaches en post-partum.

Cependant, le traitement systématique par un antibiotique de toutes les vaches en post-partum n'est pas compatible avec la volonté actuelle de limiter l'utilisation des antibiotiques et d'en faire un usage raisonné. Leur large utilisation en pratique vétérinaire est critiquée face à l'induction potentielle de résistances en médecine humaine. D'autant plus, que parmi les vaches apparemment saines, 50-75 % le sont vraiment. Néanmoins, la voie intra-utérine ne favorise pas l'apparition de résistances pour l'ensemble de l'organisme. Rappelons que la céfapirine est une céphalosporine de première génération et non de troisième génération dont l'utilisation doit être surveillée. A l'heure actuelle, les bactéries retrouvées lors d'infection utérine sont encore peu résistantes aux céphalosporine de première génération (Malinovski *et al.*, 2011).

L'utilisation systématique d'un traitement antibiotique, en plus de poser un problème de santé publique, pose aussi un problème professionnel puisque dans cette option, il ne serait plus nécessaire d'examiner les vaches, car les malades et les saines seraient traités. Il vaudrait donc mieux s'orienter vers un diagnostic des formes subcliniques. Cette technique diagnostique développerait les compétences vétérinaires et assurerait la précision de la

thérapeutique. Le prélèvement cytologique à l'aide d'une cytobrosse est donc le nouvel outil diagnostique à développer en pratique vétérinaire. Il n'y a pas de test disponible au chevet de la vache, il faudrait donc en mettre un au point. En attendant, les vétérinaires doivent changer leur mode de fonctionnement et accepter de dissocier le moment du prélèvement, du diagnostic et du traitement.

# CONCLUSION

L'endométrite subclinique est une affection importante qui a de nombreuses conséquences sur le futur reproducteur des vaches atteintes et donc un impact économique très important. Cette affection fait l'objet de nombreuses études, à l'heure actuelle, qui visent à trouver un traitement ou à évaluer les facteurs de risque afin de les limiter au quotidien dans les élevages.

Notre étude n'a pas mis en évidence une efficacité réelle de la céfapirine en application intra utérine sur la diminution de l'intensité de l'inflammation endométriale entre 28 et 35 jours post-partum. En revanche, nous avons démontré sa totale innocuité sur le plan inflammatoire.

L'action positive de la céfapirine sur les performances de reproduction semble donc indépendante d'une action anti-inflammatoire endométriale. Il serait intéressant de poursuivre l'étude sur un plus grand nombre d'animaux pour pouvoir conclure, ainsi que de compléter le suivi de l'inflammation génitale par l'examen de l'inflammation cervicale qui a, elle aussi, un impact propre sur les performances de reproduction (Deguillaume *et al.*, 2012).

D'autre part, les endométrites résultent d'un déséquilibre entre une contamination physiologique lors du vêlage et l'organisme de la vache (Sheldon *et al.*, 2009). Or, l'efficacité de l'immunité est affectée par divers facteurs : stress environnementaux, déséquilibres énergétiques, cyclicité et conditions de vêlage (Senosy *et al.*, 2009 ; Deguillaume, 2010). Au-delà d'un traitement antibiotique ponctuel, la lutte contre l'endométrite subclinique passe également par une amélioration des conditions d'élevage avec la gestion de l'alimentation, du péripartum, de la conduite obstétricale ainsi que de l'hygiène des bâtiments.



# BIBLIOGRAPHIE

AHMADI M.R., KHODAKARAM TAFTI A., NAZIFI S., GHASARI H.R.

*The comparative evaluation of uterine and cervical mucosa cytology with endometrial histopathology in cows*, Comparative Clinical Pathology, 2005, **14**, 90-94

BACHA B., REGASSA F.G.

*Subclinical endometritis in Zebu x Friesian crossbred dairy cows: its risk factors, association with subclinical mastitis and effect on reproductive performance*, Tropical Animal Health and Production, 2010, **42**, 397-403

BARANSKI W., PODHALICZ-DZIEGIELEWSKA M., JANOWSKI T., ZDUNCZYK S., UKASZEWICZ G.

*Preliminary cytological and bacteriological findings in post-partum uterus of cows*, Reproduction in Domestic Animals. 2009, **44**, 95

BAREILLE N., JEGOU V., BROCARD V.

*Santé et reproduction des vaches laitières en système alimentaire économe*, Bulletin des GTV, 2005, **32**, 105-109

BARLUND C.S., CARRUTHERS T.D., WALDNER C.L., PALMER C.W.

*A comparison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle*, Theriogenology, 2008, **69**, 714-723

BAZIN S.

*Grille de notation de l'état d'engraissement des vaches pies-noires*. ITEB (Institut Technique de l'Elevage Bovin), Paris (France), 1984, 31

CHOUKROUN A., PINEAU C.

*Influence du cycle œstral sur l'inflammation génitale chez la vache Prim'Holstein*, Thèse de Doctorat Vétérinaire, Alfort, 2010

DEGUILLAUME L.

*Etude comparative des différentes techniques de diagnostic des métrites chroniques chez la vache*, Thèse de Doctorat Vétérinaire, Alfort, 2007

DEGUILLAUME L., CHASTANT-MAILLARD S.

*Comment bien diagnostiquer les endométrites de la vache ?* Bulletin des GTV, 2009, **49**, 101-105

DEGUILLAUME L.

*L'inflammation génitale post-partum de la vache*, Thèse pour obtenir le grade de docteur délivré par L'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (AgroParisTech), spécialité : Reproduction, 2010

DEGUILLAUME L., GEFFRE A., DESQUILBET L., DIZIEN A., THOUMIRE S., VORNIERE C. *et al.*

*Impact of endocervical inflammation on days to conception in dairy cows*, Journal Dairy Science, 2012 (accepté pour publication)

- DRILLICH M., KAUFMANN T., RAAB D., LENZ M., HEUWIESER W.  
*Comparison of new techniques for the diagnosis of chronic endometritis in dairy cattle*, Proceedings of the World Buiatrics Congress, Québec, 11-16 juillet 2004, Canada, poster 42
- DRILLICH M., RAAB D., WITTKER M., HEUWIESER W.  
*Treatment of chronic endometritis in dairy cows with an intrauterine application of enzymes. A field trial*, Theriogenology, 2005, **63**, 1811-1823
- DUBUC J., DUFFIELD T.F., LESLIE K.E., WALTON J.S., LEBLANC S. J.  
*Definitions and diagnosis of postpartum endometritis in dairy cows*, Journal Dairy Science, 2010, **93**, 5225-5233
- DUBUC J., DUFFIELD T.F., LESLIE K.E., WALTON J.S., LEBLANC S. J.  
*Effects of postpartum uterine diseases on milk production and culling in dairy cows*, Journal Dairy Science, 2011a, **94**, 1339-1346
- DUBUC J., DUFFIELD T.F., LESLIE K.E., WALTON J.S., LEBLANC S. J.  
*Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows*, Journal Dairy Science, 2011b, 1325-1338
- ELLIOTT L., MCMAHON K.J., GIER H.T., MARION G.B.  
*Uterus of the cow after parturition: bacterial content*. American Journal Veterinary Research, 1968, **29**, 77-81
- FOURICHON C., SEEGER H., MALHER X.  
*Effect of disease on reproduction in the dairy cow : a meta-analysis*, Theriogenology, 2000, **53**, 1729-1759
- FRANCK T., ANDERSON KL., SMITH AR., WHITMORE HL., GUSTAFSSON BK.  
*Phagocytosis in the uterus : a review*, Theriogenology, 1983, **20**, 103-110
- GALVAO K.N., GRECO L.F., VILELA J.M., SA FILHO M.F., SANTOS J.E.P.  
*Effect of intrauterine infusion of ceftiofur on uterine health and fertility in dairy cows*, Journal Dairy Science, 2009a, **92**, 1532-1542
- GALVAO K.N., FRAJBLAT M., BRITTIN S.B., BUTLER W.R., GUARD C.L., GILBERT R.O.  
*Effect of prostaglandin  $F_{2\alpha}$  on subclinical endometritis and fertility in dairy cows*, Journal Dairy Science, 2009b, **92**, 4906-4913
- GAUTAM G., NAKAO T., KOIKE K., LONG S.T., YUSUF M., RANASINGHE R.M.S.B.K. et al.  
*Spontaneous recovery or persistence of postpartum endometritis and risk factors for its persistence in Holstein cows*, Theriogenology 2010, **73**, 168-179
- GILBERT R.O., SHIN S.T., GUARD C.L., ERB H.N.  
*Incidence of endometritis and effects on reproductive performance of dairy cows*, Theriogenology, 1998, **49**, 251.

- GILBERT R.O., SHIN S.T., GUARD C.L., ERB H.N., FRAJBLAT M.  
*Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows*, Theriogenology, 2005, **64**, 1879-1888
- HANZEN C., THERON L., SINON A. DEGUILLAUME L.  
*Infections utérines : définition, symptômes et diagnostic*, Le Point Vétérinaire, 2009, **299**, 41-46
- HERATH S., LILLY S.T., FISCHER D.P., WILLIAMS E.J., DOBSON H., BRYANT C.E. et al.  
*Bacterial lipopolysaccharide induces an endocrine switch from prostaglandin F2alpha to prostaglandin E2 in bovine endometrium*, Endocrinology, 2009, **150**, 1912–1920
- HEUWIESER W., TENHAGEN B.A., TISCHER M., LUHR J., BLUM H.  
*Effect of three programmes for the treatment of endometritis on the reproductive performance of a dairy herd*, The Veterinary Record, 2000, **146**, 338–341
- HOBE M., LEMERCIER G., SEITE J.C.  
*Impact économique de la reproduction*, Recueil des Journées Nationales des GTV, Nantes, 28-30 mai 2008, France, 97-102
- JANEWAY C.A.  
*How the immune system works to protect the host from infection: A personal view*, Proceeding of the National Academy of Sciences, United States, 2001, 7461-7468
- KASIMANICKAM R., DUFFIELD T.F., FOSTER R.A., GARTLEY C.J., LESLIE K.E, WALTON J.S. et al.  
*Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows*, Theriogenology, 2004, **62**, 9-23
- KASIMANICKAM R., DUFFIELD T.F., FOSTER R.A., GARTLEY C.J., LESLIE K.E, WALTON J.S. et al.  
*The effect of a single administration of cephalixin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis*. Theriogenology, 2005, **63**, 818-830
- KASIMANICKAM R., CORNWELL J.M., NEBEL R.L.  
*Effect of presence of clinical and subclinical endometritis at the initiation of Presynch–Ovsynch program on the first service pregnancy in dairy cows*, Animal Reproduction Science, 2006, **95**, 214-223
- KAUFMANN T. B., DRILLICH M., TENHAGEN B.-A., FORDERUNG D., HEUWIESER W.  
*Prevalence of bovine subclinical endometritis 4h after insemination and its effect on first service conception rate*, Theriogenology, 2009, **71**, 385-391.
- KAUFMANN T. B., WESTERMANN S., DRILLICH M., PLONTZKE J., HEUWIESER W.  
*Systemic antibiotic treatment of clinical endometritis in dairy cows with ceftiofur or two doses of cloprostenol in a 14-d interval*. Animal Reproduction Science, 2010, **121**, 55–62
- KNUTTI B., KUPFER U., BUSATO A.

*Reproductive efficiency of cows with endometritis after treatment with intrauterine infusions or prostaglandin injections, or no treatment*, Journal of Veterinary Medicine, 2000, **47**, 609-615

LAMORINIERE D., LECOSSAIS H.

*Impact d'une inflammation génitale 7 jours avant l'insémination artificielle chez la vache Prim'Holstein*, Thèse de Doctorat Vétérinaire, Alfort, 2011

LEBLANC S.J., DUFFIELD T.F., LESLIE K.E., BATEMAN K.G., KEEFE G.P., WALTON J.S. *et al.*

*The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows*, Journal Dairy Science, 2002, **85**, 2237-2249

LEWIS G.S.

*Uterine health and disorders*, Journal Dairy Science, 1997, **80**, 984-994

MALINOVSKI E., LASSA H., MARKIEWICZ H., KAPTUR M., NADOLNY M., NIEWITECKI W. *et al.*

*Sensitivity to antibiotics of Arcanobacterium pyogenes and Escherichia coli from the uteri of cows with metritis/endometritis*, The Veterinary Journal, 2011, **187**, 234-238

MCDOUGALL S., MACAULAY R., COMPTON C.

*Association between endometritis diagnosis using a novel intravaginal device and reproductive performance in dairy cattle*, Animal Reproduction Science 2007, **99**, 9–23

MEJIA M.E., LACAU-MENGIDO I.M.

*Endometritis treatment with a PGF2a analog does not improve reproductive performance in a large dairy herd in Argentina*, Theriogenology 2005, **63**, 1266–1276

PARLEVLIET J.M., YTREDAL U., BERENPAS D., SLAA J.W., BANDSMA J. *et al.*

*Prevalence of subclinical endometritis in Dutch dairy cows and its effect on fertility*, Reproduction in Domestic Animals, 2006, **41**, 259.

PASQUIN O.

*Effet d'un traitement intra-utérin à la céfapirine sur les performances de reproduction des vaches laitières*. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Toulouse, 2008

RUNCIMAN D.J., ANDERSON G.A., MALMO J.

*Comparison of two methods of detecting purulent vaginal discharge in postpartum dairy cows and effect of intrauterine cephalixin on reproductive performance*, Australian Veterinary Journal, 2009, **87**, 369–378

SANTOS N.R., LAMB G.C., BROWN D.R., GILBERT R.O.

*Postpartum endometrial cytology in beef cows*, Theriogenology, 2009, **71**, 739-745.

SEEGERS H.

*Economics of the reproductive performance of dairy herds*, Proceeding du Congrès Mondial de Biuartrie, Nice, 15-19 octobre 2006, France, 292-302

SENOSY W.S., UCHIZA M., TAMEOKA N., IZAIKE Y., OSAWA T.

*Association between evaluation of the reproductive tract by various diagnostic tests and restoration of ovarian cyclicity in high-producing dairy cows*, Theriogenology, 2009, **72**, 1153-1162

SHELDON I.M., NOAKES D.E.

*Comparison of three treatments for bovine endometritis*, Veterinary Record, 1998, **142**, 575-579

SHELDON I.M., LEWIS G.S., LEBLANC S., GILBERT R.O.

*Defining postpartum uterine disease in cattle*, Theriogenology, 2006, **65**, 1516-1530

SHELDON I.M., CRONIN J., GOETZE L., DONOFRIO G., SCHUBERT H.J

*Defining postpartum uterine disease and the mechanism of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle*, Biology of Reproduction, 2009, **81**, 1025-1032

STEVENSON JS.

*Clinical reproductive physiology of the cow*, Current therapy in large animal theriogenology, 2<sup>nd</sup> ed. Saint Louis, WB Saunders, 2007, 258-270

WILLIAMS E.J., FISCHER D.P., PFEIFFER D.U., ENGLAND G.C.W., NOAKES D.E., DOBSON H. et al

*Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle*, Theriogenology 2005, **63**, 102–117

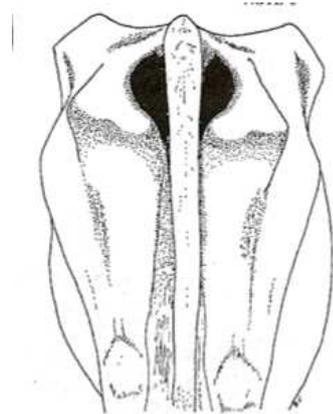
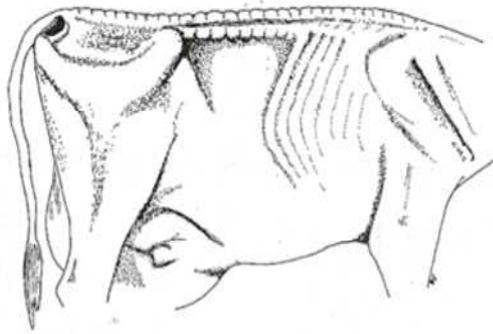
# ANNEXES

## ANNEXE I : Evaluation de l'état corporel des Prim'Holstein selon la classification établie par l'ITEB et l'INRA (Bazin, 1984)

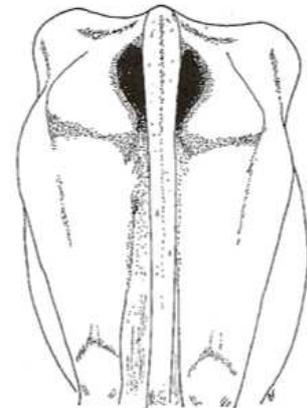
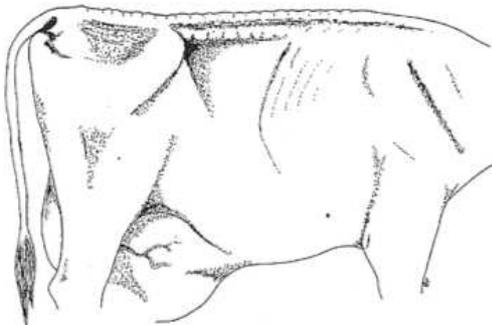
Note de côté

Note de dos

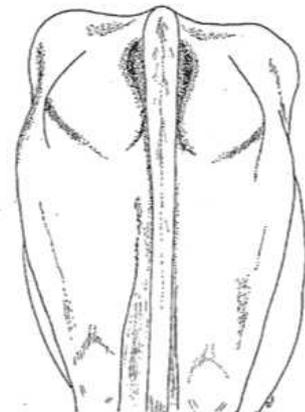
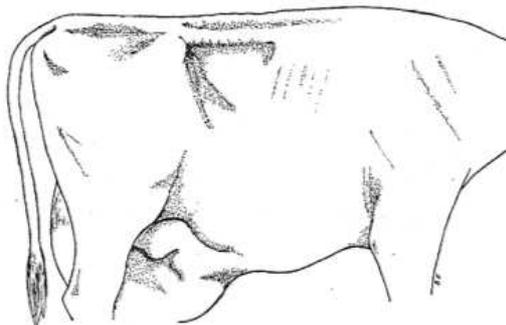
Note 0



Note 1



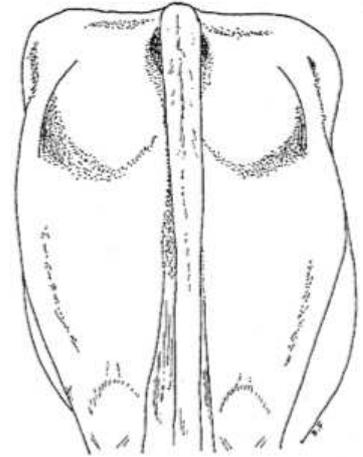
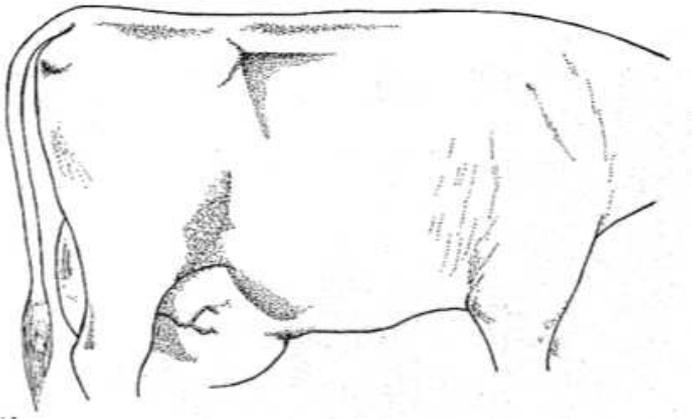
Note 2



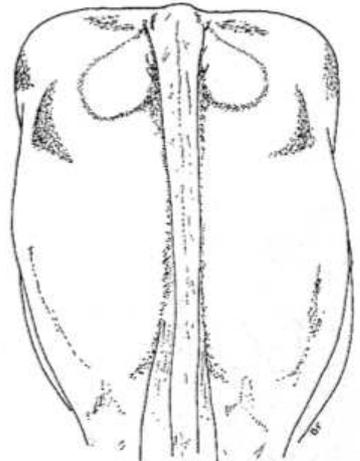
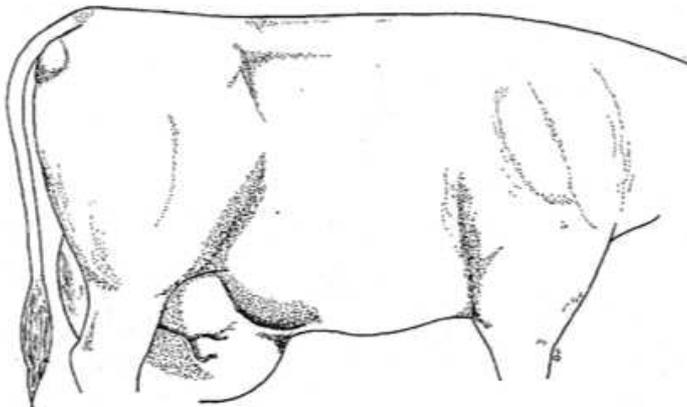
**Note de côté**

**Note de dos**

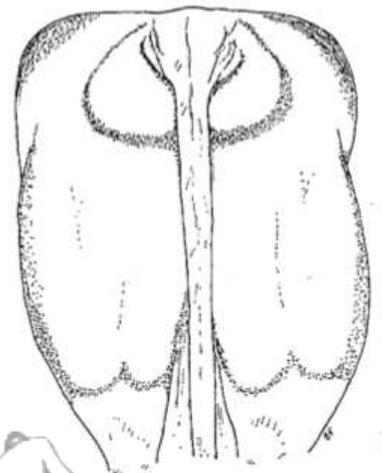
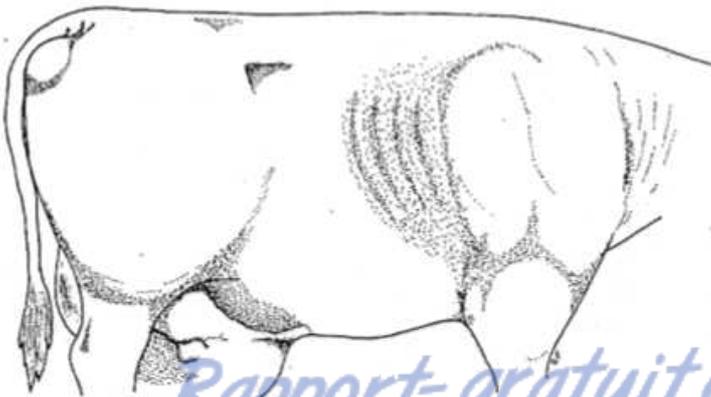
**Note 3**



**Note 4**



**Note 5**



*Rapport-gratuit.com*  
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES



## ANNEXE II : Protocole de nettoyage de la vulve



Nettoyage avec du papier absorbant et du savon à base de chlorhexidine (Savon désinfectant Rivadouce®, Laboratoire Rivadis, Louzy, France) puis séchage avec du papier absorbant



Désinfection de la vulve, après nettoyage, avec une solution à base de chlorhexidine (Chloriseptine® alcoolique à 5%, Axience, Pantin, France)

### ANNEXE III : Tableau de recueil de données en élevage

N° VACHE	N° PS	EXAMEN VAGINAL			N° POT MUCUS	N° LAME COL DOUBLE	N° LAME COL ORIGINAL	N° LAME UT DOUBLE	N° LAME UT ORIGINAL	N° EPPENDORF COL	N° EPPENDORF UTERUS	METRICURE®	REMARQUES
		Ø	N	Tr									
		<50%	≥50%									OUI / NON	
		Ø	N	Tr								OUI / NON	
		<50%	≥50%									OUI / NON	
		Ø	N	Tr								OUI / NON	
		<50%	≥50%									OUI / NON	
		Ø	N	Tr								OUI / NON	
		<50%	≥50%									OUI / NON	
		Ø	N	Tr								OUI / NON	
		<50%	≥50%									OUI / NON	
		Ø	N	Tr								OUI / NON	
		<50%	≥50%									OUI / NON	
		Ø	N	Tr								OUI / NON	
		<50%	≥50%									OUI / NON	

## ANNEXE IV : Comparaisons des médianes d'inflammation des différents lots dans l'analyse statistique

### Q-1 Efficacité du METRICURE® sur vaches présentant une endométrite subclinique ?

#### a- Méthode quantitative 1

Comparaison :

→ Médianes inflammation à J<sub>14</sub> des vaches présentant une endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et **traitées** à J<sub>0</sub>.

→ Médianes inflammation à J<sub>14</sub> des vaches présentant une endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et **non traitées** à J<sub>0</sub>.

Idem pour mettre en évidence l'efficacité à J<sub>7</sub>.

#### b- Méthode quantitative 2

Comparaison :

→ Médianes inflammation à **J<sub>14</sub>** des vaches présentant une endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et traitées à J<sub>0</sub>.

→ Médianes inflammation à **J<sub>0</sub>** des vaches présentant une endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et traitées à J<sub>0</sub>.

Idem pour comparer les médianes d'inflammation entre J<sub>0</sub> et J<sub>7</sub> et entre J<sub>7</sub> et J<sub>14</sub>.

### Q-2 Innocuité du METRICURE® après son administration ?

Sur le même schéma que pour la première question

#### a- Méthode quantitative 1

Comparaison :

→ Médianes inflammation à J<sub>7</sub> des vaches ne présentant pas d'endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et **traitées** à J<sub>0</sub>.

→ Médianes inflammation à J<sub>7</sub> des vaches ne présentant pas d'endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et **non traitées** à J<sub>0</sub>.

Idem pour mettre en évidence l'innocuité à J<sub>14</sub>.

#### b- Méthode quantitative 2

Comparaison :

→ Médianes inflammation à **J<sub>7</sub>** des vaches ne présentant pas d'endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et traitées à J<sub>0</sub>.

→ Médianes inflammation à **J<sub>0</sub>** des vaches ne présentant pas d'endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et traitées à J<sub>0</sub>.

Idem pour comparer les médianes d'inflammation entre J<sub>0</sub> et J<sub>14</sub> et entre J<sub>7</sub> et J<sub>14</sub>.

**Q-3 Existe t-il une guérison spontanée des vaches présentant une endométrite subclinique ?**

Comparaison :

→ Médiannes inflammation à **J<sub>14</sub>** des vaches présentant une endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et non traitées à J<sub>0</sub>.

→ Médiannes inflammation à **J<sub>0</sub>** des vaches présentant une endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et non traitées à J<sub>0</sub>.

Idem pour comparer les médianes d'inflammation entre J<sub>0</sub> et J<sub>7</sub> et entre J<sub>7</sub> et J<sub>14</sub>.

**Q-4 Existe t-il une réactivation spontanée de l'inflammation chez des vaches saines ?**

Comparaison :

→ Médiannes inflammation à **J<sub>14</sub>** des vaches ne présentant pas d'endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et non traitées à J<sub>0</sub>.

→ Médiannes inflammation à **J<sub>0</sub>** des vaches ne présentant pas d'endométrite subclinique à J<sub>0</sub> et non traitées à J<sub>0</sub>.

Idem pour comparer les médianes d'inflammation entre J<sub>0</sub> et J<sub>7</sub> et entre J<sub>7</sub> et J<sub>14</sub>.

# **EFFET DE L'ADMINISTRATION INTRA-UTÉRINE DE CÉFAPIRINE SUR LA CYTOLOGIE ENDOMÉTRIALE CHEZ LA VACHE LAITIÈRE**

**NOM et Prénom :** GUTIÉRREZ Audrey

## **Résumé**

Les endométrites constituent l'une des causes principales d'infécondité et ont un impact économique majeur dans la filière laitière. Aucun consensus concernant le traitement des endométrites cliniques n'est trouvé à l'heure actuelle et le traitement des formes subcliniques en est encore à l'état de recherche. L'objectif de notre étude était d'évaluer les effets du METRICURE® (MSD Santé Animale) sur l'inflammation endométriale en post-partum. Pour cela, 59 vaches de race Prim'Holstein, issues de 3 élevages commerciaux de la région parisienne, sans signe clinique d'endométrite, ont été recrutées entre 28 et 35 jours post-partum (J<sub>0</sub> dans notre étude). Un frottis endométrial a été réalisé chez ces femelles à J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub> et J<sub>14</sub>. La moitié des vaches de notre échantillon a reçu un traitement antibiotique intra-utérin à base de céfapirine à J<sub>0</sub>.

Dans notre étude, 18,6 % des vaches de notre échantillon présentaient un taux de neutrophiles endométrial supérieur à 6 %. Aucun effet bénéfique du METRICURE® (MSD Santé Animale) sur l'intensité de l'inflammation endométriale n'a pu être mis en évidence. En revanche, une totale innocuité a été mise en évidence chez les vaches saines et traitées.

Les effets du METRICURE® (MSD Santé Animale) sur l'inflammation endométriale restent à évaluer sur un effectif plus important. Enfin, l'intérêt de la mise en place d'un test diagnostic des endométrites cytologiques réalisable au chevet du malade serait intéressant à explorer.

**Mots clés :** ENDOMÉTRITE / INFÉCONDITÉ / TRAITEMENT / ANTIBIOTIQUE / CÉFAPIRINE / CYTOLOGIE / RACE BOVINE / BOVIN / VACHE LAITIÈRE / PRIM' HOLSTEIN

## **Jury :**

Président : Pr.

Directeur : Pr. Sylvie CHASTANT-MAILLARD

Co-directeur : Dr Laure DEGUILLAUME

Assesseur : Pr. Henri-Jean BOULOUIS

Invité : Dr René FOURNIER

# **EFFECT ON INTRA-UTERINE INFUSION OF CEFAPIRINE ON ENDOMETRIAL CYTOLOGY IN DAIRY COWS**

**SURNAME : GUTIÉRREZ**

**Given name : Audrey**

## **Summary**

Endometritis are a key cause of infertility, and have a huge economic impact in dairy herds. Opinions regarding the optimal therapy for cows with clinical endometritis are controversial and we still search for cytology endometritis treatment. The objective of this study was to evidence the effect of intrauterine antibiotic (METRICURE®, MSD Santé Animale) on endometrial cytology inflammation. We used 59 Holstein cows from 3 commercial herds, without clinical endometritis, at 28-35 days in milk (J<sub>0</sub> in our study). An endometrial cytology was realized at J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub> and J<sub>14</sub>. Half cows randomly received cefapirin intrauterine antibiotic at the day of enrolment.

In our study, the prevalence of cytologically-diagnosed endometritis was 18,6 %. No beneficial effect was found for METRICURE® (MSD Santé Animale) on endometrial cytology inflammation. Nevertheless, we showed a total harmlessness when cows without subclinical endometritis were treated.

We have to prove the METRICURE® (MSD Santé Animale) effect on endometrial cytology inflammation in a largest scale study. Besides, it would be interesting to found a subclinical endometritis diagnostic that can be used directly in farms.

**Keywords :** ENDOMETRITIS / INFERTILITY / TREATMENT / ANTIBIOTIC / CEFAPIRIN / CYTOLOGY / BOVINE BREED / BOVINE / COW / HOLSTEIN

## **Jury :**

President : Pr.

Director : Pr. Sylvie CHASTANT-MAILLARD

Co-director : Dr Laure DEGUILLAUME

Assessor : Pr. Henri-Jean BOULOUIS

Guest : Dr René FOURNIER