

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES
DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE

PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR VETERINAIRE

SOUS LE THEME

*Etude bibliographique sur
l'antibiogramme des cas de mammites
bovines*

PRESENTE PAR :

Mr. Bensaifia Charaf Eddine

Mr. Beneddine Abdelrezaq

ENCADRE PAR :

Mr. Benbelkacem Idir





DEDICACE

*NOUS REMERCIONS TOUT D'ABORD, ALLAH, LE TOUT PUISSANT ET
CLEMENT DE NOUS AVOIR AIDE A REALISER CE TRAVAIL.*

*NOUS DEDIONS EN SUITE CE FAMEUX TRAVAIL AUX PLUS EXCEPTIONNELS
QUI EXISTENT DANS LE MONDE,*

*NOS PARENTS, QU'ILS TROUVENT ICI TOUTE NOS GRATITUDE POUR LEUR
SOUTIEN TOUT AU LONG DE NOS ETUDES QUE ALLAH ME LES GARDE.*

*NOUS DEDIONS EGALEMENT A TOUS CEUX QUI NOUS AIMENT ET
SPECIALEMENT A NOS ADORABLES PARENTS.*

*A TOUTE LA FAMILLE BENEDDINE ET BENSALFIA
A NOTRE PROMOTION DE 5^{EME} VETERINAIRE .*

*A TOUS NOS AMIS SURTOUTS LES PROCHES AMIS NOURI, NASREDDINE,
MOUSSA.*

*ENFIN, NOUS DEDIONS CE TRAVAIL A TOUTE PERSONNE QUI NOUS A AIDE
DE LE REALISER DE PRES OU DE LOIN SANS EXCEPTION.*

**BENSALFIA CHARAF EDDINE
BENEDDINE ABDELREZAQ**

A decorative border surrounds the page, featuring a vibrant red ribbon that forms a stylized, flowing frame. Interspersed with the ribbon are clusters of flowers, including white roses, orange lilies, and red calla lilies, all set against a soft, light-colored background.

Remerciements

Nous remercions DIEU tout puissant, maître des cieux et de terre, qui nous a permis de mener à bien ce travail.

Tout d'abord, on tient surtout à adresser nos plus vifs remerciements à Mr BENBELKACEM IDIR, qui nous a permis de réaliser ce travail sous sa direction. Nous ne saurons jamais oublier sa disponibilité, son assistance et ses conseils judicieux pour nous, malgré ses nombreuses occupations, elle a bien voulu diriger ce mémoire.

Au staff de l'université IBN KHALDOUN de Tiaret et en particulier le département de médecine vétérinaire qui a su nous accueillir chaleureusement, nous adressons nos plus sincères gratitude.

A tous mes camarades de promotion (2016) pour tous les moments heureux et malheureux passés ensemble.

A tous ceux (amis et proches) qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Je n'oublie pas toutes les personnes que je n'ai pas pu citer nommément. Je voudrais que chacun de vous trouve dans ce document

l'expression manifeste de ma profonde gratitude.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES.....	07
LISTE DES TABLEAUX.....	08
LISTE D'ABREVIATON.....	09
INTRODUCTION.....	10

CHAPITRE I :

RAPPEL HISTO-ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE DE LA GLANDE MAMMAIRE CHEZ LES BOVINS.

I-RAPPELS HISTOLOGIQUE	11
I- 1. DEFINITION.....	11
I-2.STRUCTURE DES CELLULES GLANDULAIRES (GLANDE MAMMAIRE EN LACTATION).....	11
I-3. SYNTHESE ET EXCRETIONS.....	11
II-RAPPELS ANATOMIQUE.....	12
II-1ASPECTS MACROSCOPIQUES.....	12
II-2STRUCTURE INTERNE DE LA MAMELLE	13
A – le tissu noble	13
1- l'alvéole mammaire ou acinus.....	13
2- les canaux et la citerne.....	14
3- le trayon.....	14
B-le tissu de soutien.....	14

III-RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.....	15
III-1.1.LE DEVELOPPEMENT DE LA GLANDE MAMMAIRE ET SON CONTROLE HORMONAL.....	15
formation de la glande ou mammogénèse.....	15
III-1.2.MISE E PLACE ET ENTRETIEN DE LA SECRETION.....	15
A /Déclenchement de la sécrétion lactée.....	15
B/Entretien de la sécrétion lactée ou galactopoièse	16
1/La sécrétion.....	16
2/La filtration.....	16
III-1.3. EJECTION DU LAIT.....	17

CHAPITRE II : ETUDE PATHOLOGIQUE DES MAMMITES

II.1.DEFINITION.....	18
II.2.LES GERMES RESPONSABLES DES MAMMITES.....	18
II.3.CLASSIFICATION DES BACTERIES PATHOGENES.....	20
A/ Les pathogènes majeurs.....	20
1- <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>).....	20
2- <i>Streptococcus agalactiae</i> (<i>St. agalactiae</i>).....	21
3- <i>Streptococcus dysgalactiae</i> (<i>St. dysgalactiae</i>).....	21
4- <i>Streptococcus uberis</i> (<i>St. uberis</i>).....	21
5-Entérobactéries.....	22
B/ les pathogènes mineurs.....	22
1-Staphylocoques (à) coagulases négatives (SCN)	22
2- <i>Corynebacterium bovis</i>	22
3-Streptocoques environnementaux.....	23

CHAPITRE III :PATHOGENIEDES MAMMITE

III .1.PENETRATION DES GERMES DANS LAMAMELLE.....	24
III .2.INFECTION DE LA GLANDE.....	24

III.3. INFLAMMATION DE LA MAMELLE ET CELLULES DU LAIT.....	25
III.4.EVOLUTION	25

CHAPITRE IV : EPIDEMIOLOGIE

IV.1.INDICATEURS EPIDEMIOLOGIQUE DE LA SANT2 MAMMAIRE.....	26
IV.2.UTILISATION PRATIQUE DE L'EPIDEMIOLOGIE DES MAMMITES.....	27
IV.3.LES MAMMITES AS. <i>aureus</i>	27
IV.3.1. LES FACTEURS DE VIRULANCE DES. <i>aureus</i>	27
IV.3.1.1. LES PROTEINES DE SURFACE.....	28
IV. 3.1.2. LES CYTOTOXINES.....	29
IV.3.1.3. LES ENTEROTOXINES.....	29
IV.3.1.4. LES ENZYMES.....	30
IV.3.1.5. LES COMPOSANTS DE SURFACE.....	31
IV.3.1.6. LA SURVIE INTRACELULLAIRE.....	31
IV.3.2. LES OUTILS EPIDEMIOLOGIQUES POUR L'ETUDE DE <i>S. aureus</i>	32
IV.3.2.1. LES OUTILS PHENOTYPYQUES.....	32
IV.3.2.2.LES OUTILS GENETIQUES.....	33
IV.4.RESUME.....	33

CHAPITRE V: LE TRAITEMENT

V.1.PROPHYLAXIE MEDICALE.....	35
V.1.1. VACCINATION	35
V.2. PROPHYLAXIE SANITAIRE	36
V.2.1. HYGIENE ET SANTE DES ANIMAUX	36
V.2.2. AUGMENTATION DU NOMBRE DE TRAITES PAR JOUR	36
V.3. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ET DE SOUTIEN	37
V.3.1. FLUIDOTHERAPIE	37
V.3.2. ANTI-INFLAMMATOIRES	38
V.3.2.1. AIS : Anti-inflammatoires Steroïdiens	38

V.3.2.2. AINS : Anti-inflammatoires Non Steroïdiens	38
V.4. ANTIBIOTIQUES	39
V.4.1. PLANS DE TRAITEMENT D'ANTIBIOTHERAPIE.....	39
V.4.1.1. PLANS DE TRAITEMENT DES VACHES EN LACTATION	39
V.4.1.1.1. PLAN DE TRAITEMENT DES MAMMITES CLINIQUES EN LACTATION EN PREMIERE INTENTION	39
V.4.1.1.1.1. ANTIBIOTHERAPIE DES MAMMITES CLINIQUES ACCOMPAGNEES DE SIGNES GENERAUX EN PREMIERE INTENTION	39
V.4.1.1.1.2. ANTIBIOTHERAPIE DES MAMMITES CLINIQUES NON ACCOMPAGNEES DE SIGNES GENERAUX EN PREMIERE INTENTION	40
V.4.1.1.1.3. ANTIBIOTHERAPIE DES MAMMITES SUBCLINIQUES EN LACTATION EN PREMIERE INTENTION	41
V.4.1.1.1.4. ÉCHEC DE L'ANTIBIOTHERAPIE DE PREMIERE INTENTION	41
V.4.1.2. PLANS DE TRAITEMENT AU TARISSEMENT.....	42
V.5. L'ANTIBIOGRAMME PAR LA METHODE DES DISQUES.....	42
a/ Matériel	43
b/ Méthode.....	44
.c/ Interpretation de l'antibiogramme	44
d/ Les antibiotiques a tester	47
V.6. CONCLUSION	49

LISTE DES FIGURES:

FIGURE N°1 : ANATOMIE GENERALE DE LA GLANDE MAMMAIRE CHEZ LA VACHE. (D'APRES HANZEN.CH, 2003-2004).....	12
FIGURE N°2 : SCHEMA DE LA STRUCTURE DE LA MAMELLE DES BOVINS (ANONYME, 2009).....	13
FIGURE N°3 : PROPORTION DE CHAQUE GROUPE D'AGENTS PATHOGENES ISOLES LORS DE MAMMITES CLINIQUES.....	19
FIGURE N° 4 : PROPORTION DE CHAQUE GROUPE D'AGENTS PATHOGENES ISOLES LORS DE MAMMITES SUBCLINIQUES	19

LISTE DES TABLEAUX:

TABLEAU 1 :DIAMETRE DE SENSIBILITE DES ANTIBIOTIQUES POUR APPRECIER LA RESISTANCE OU LA SENSIBILTE DES GERMES DE MAMMITES A PARTIR DE LA TECHNIQUE D'ANTIBIOGRAMME PAR LA METHODE DES DISQUES.....46

TABLEAU 2 : DISQUES A UTILISER EN FONCTION DES ESPECES BACTERIENNES.....48

LISTE D'ABREVIATION :

- FF** : Franc Français
- SCP** : Les staphylocoques à coagulase positive.
- SCN** : Les staphylocoques à coagulase négative.
- MSCRAMM** : *Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecules*.
- Cna** : La protéine de liaison au collagène.
- FnBP** : La protéine de liaison à la fibronectine.
- Clf** : La protéine de liaison au fibrinogène ou « *clumping factor* ».
- EbpS** : La protéine de liaison à l'élastine.
- **IgG**: les immunoglobulines.
- **SCVs**: *Small Colony Variants*.
- **MLST**: *Multi-Locus Sequence Typing*.
- **PFGE**: *Pulsed Field Gel Electrophoresis*.
- CCS** : Concentration Cellulaire Somatique.
- A.M.M** : Autorisation de Mise sur le Marche.
- L.M.R.** : Limites Maximales de Résidus.
- M.R.S.A.** : *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*.
- C.M.I** : Concentration Minimale Inhibitrice.
- ETA** : Les exfoliatives A.
- CCSI** : Concentration Cellulaire Somatique individuelle.
- AIS** : Anti-inflammatoires Stéroïdiens.
- AINS** : Anti-inflammatoires non Stéroïdiens.
- CASFM** : Comite de l'antibiogramme de la Société Française de microbiologie.

INTRODUCTION

Les mammites restent au début du ^{xxi}^{ème} siècle un des fléaux majeurs de l'élevage laitier. Elles constituent une pathologie majeure de l'élevage laitier aussi bien par leur fréquence que par les pertes qu'elles entraînent. En France, (**Fourichon *et al.* 1997**) ont estimé les pertes économiques dues aux mammites à 500 FF par vache et par an. Ceci représente un préjudice global à la production compris entre 1,5 et 3 milliards de francs (**Serieys, 1995**). Aux Etats Unis, (**Eberhart *et al.* ,1987**) rapportent que les pertes engendrées par les mammites dans l'industrie laitière sont estimées à 2 milliards de dollars. En Angleterre, les mammites représentent 38% du coût de l'ensemble des pathologies en élevage laitier (**Kossaïbati *et al.* 1997**). Ces pertes sont dues majoritairement à la baisse de la quantité et de la qualité du lait produit.

Une mammite est une inflammation de la mamelle d'origine principalement bactérienne, qui se traduit très fréquemment par une élévation du nombre des cellules somatiques du lait. Actuellement, pour lutter contre les mammites, les acteurs de la filière traitent les femelles touchées (principalement au tarissement) ou les réforment. Accessoirement, ils tentent d'agir sur les sources de l'infection ; les mécanismes de transmission et les facteurs de susceptibilité.

les préoccupations sont sans cesse grandissantes vis-à-vis du développement des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Il est donc absolument nécessaire d'œuvrer au

Le but de la réalisation d'un antibiogramme est de prédire la sensibilité d'un germe à un ou plusieurs antibiotiques dans une optique essentiellement thérapeutique. Il sert également :

- À la surveillance épidémiologique de la résistance bactérienne ;
- À l'identification bactérienne par la mise en évidence de résistances naturelles.

maintien de l'efficacité de notre arsenal thérapeutique utilisé contre les maladies tant animales qu'humaines. L'antibiogramme est dès lors un très bon outil pour le praticien vétérinaire qui peut contribuer efficacement à la définition des choix stratégiques en matière d'utilisation des

antibiotiques

CHAPITRE I :

I-RAPPELSHISTOLOGIQUE :

I- 1. DEFINITION :

Selon (MARC MAILLET, 1970), La glande mammaire est une glande apocrine qui fonction au profit de l'espèce. C'est une glande acineuse composée, dont les unités glandulaire sont, en période de lactation, tapissées par des cellules prismatiques et des cellules myoépithéliales reposant sur une lamebasale.

I-2.STRUCTURE DES CELLULES GLANDULAIRES (GLANDE MAMMAIRE EN LACTATION) :

Ces cellules possèdent :

- un noyau arrondie ou ovalaire, situe à l'union du tiers moyen et tiers basale ;
- un appareil de golgi très développé, supra nucléaire ;
- de très nombreuses citernes de réticulum endoplasmique granulaire à disposition longitudinale;
- de très nombreux ribosomes libres ;
- de nombreuses vésicules contenant des granules protéiques : ces vésicules occupent le pole apicale de la cellule. Les granules protéiques sont excrétés par exocytoses;
- des mitochondries en nombre modère, sans localisation précise.
- de larges globules lipidiques (non limités par une membrane) localisés dans le pôle apical. Ils sont excrétés par apocrinie. (MARC MAILLET, 1970).

I-3. SYNTHES ET EXCRETIONS :

Le lait est sécrété dans des vésicules de 100 à 300 microns appelées alvéoles ou acinis. Organisées en grappes, elles sont entourées d'un tissu conjonctif et adipeux très vascularisé appelé stroma. Elles s'ouvrent sur des arborisations canaliculaires : les canaux galactophores qui drainent le lait de son lieu de sécrétion vers la citerne du pis et le trayon. L'alvéole est entouré extérieurement par une trame de cellules myo-épithéliales et intérieurement par une couche de cellules cuboïdales : les lactocytes. Ceux-ci sont fixés sur une membrane basale au travers de laquelle s'effectuent les échanges nutritifs et hormonaux. Chaque lactocyte synthétise journallement son équivalent en poids de protéines, lactose minéraux et lipides. La capacité de production laitière d'un animal dépend du nombre de lactocytes mais également de sa capacit

de synthèse et de sécrétion. Ces propriétés varient selon les individus et pour un individu selon son stade de lactation, les changements les plus importants étant enregistrés au cours du tarissement. (hanzen.ch, 2004-2005)

II-RAPPELS ANATOMIQUE :

II-1 ASPECTS MACROSCOPIQUES:

Le pis est constitué de quatre glandes simples, fonctionnelles, appelées :

Mamelles. Chaque mamelle, indépendante, est une glande superficielle, connectée à la cavité abdominale par le canal inguinal dans lequel passe l'essentiel de l'innervation et de l'irrigation.

Le pis est suspendu à la paroi abdominale par un ligament médian élastique et des ligament latéraux fibreux, évitant un balancement exagéré.

La surface d'attache soit être la plus grande possible et les quatre quartiers doivent être bien équilibrés.

La conformation de la mamelle est un caractère très héritable et il y a lieu de réformer les vaches présentant un pis déséquilibré et celle qui sont difficiles ou lente à traire.

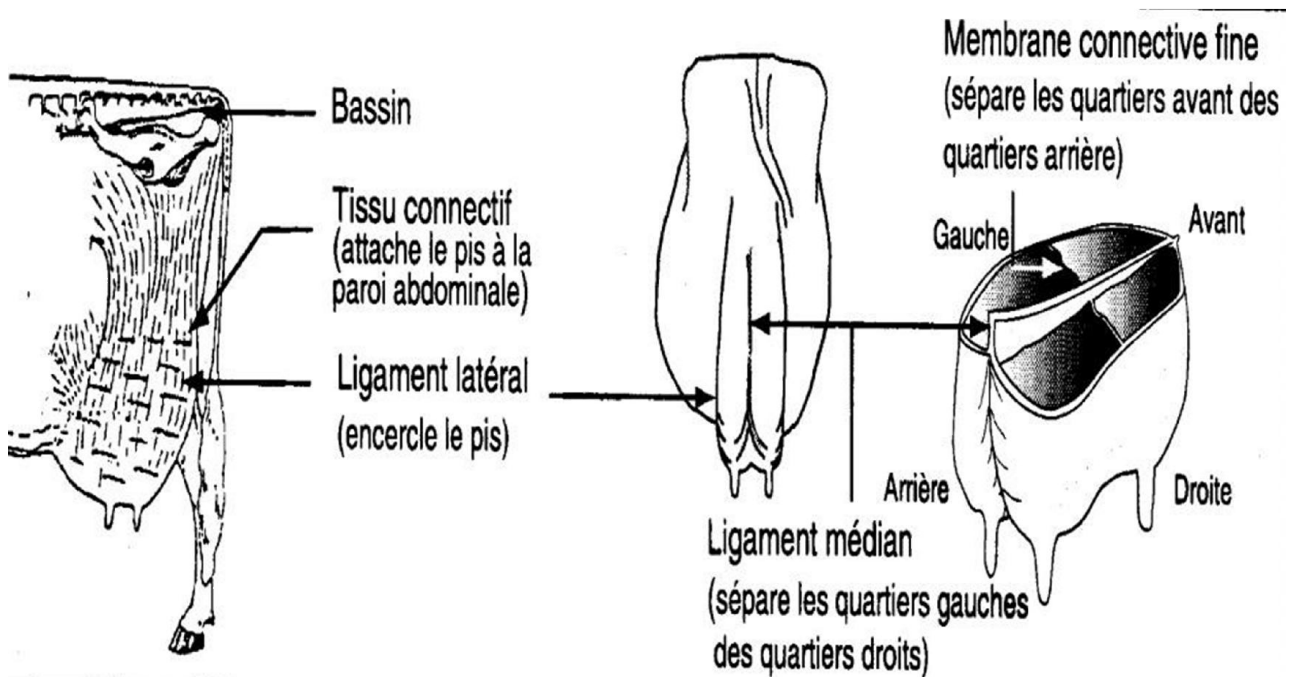


Figure n°1 : anatomie générale de la glande mammaire chez la vache. (D'après HANZEN.Ch, 2003-2004)

II-2 STRUCTURE INTERNE DE LA MAMELLE :

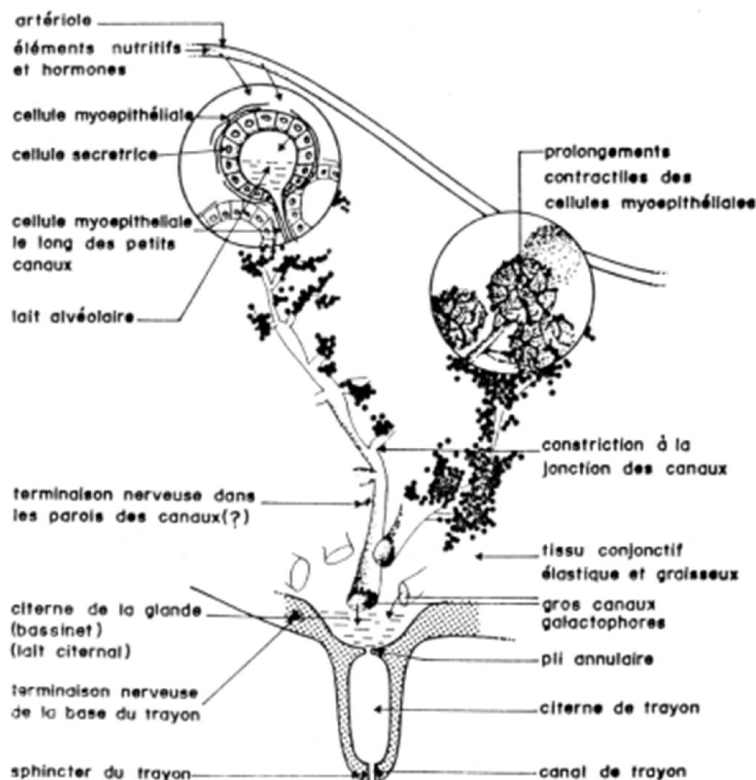
La mamelle est constituée essentiellement d'un tissu "noble" et d'un tissu de soutien.

Le tissu noble:

Comprend les alvéoles mammaires, les canaux et la citerne terminée par le trayon, qui assurent respectivement les fonctions de production, d'écoulement et du stockage et d'éjection du lait .

Le second tissu assure le soutien, la vascularisation et l'innervation de la mamelle.

Figure n° 2 : Schéma de la structure de la mamelle des bovins (Anonyme,2009).



A – le tissu noble :

1- l'alvéole mammaire ou acinus :

Chaque alvéole est constitué par un épithélium monocouche de cellules sécrétrices du lait, ou lactocytes une lumière centrale.

Cet épithélium repose sur une membrane basale entourée d'une fine couche de cellules myoépithéliales contractiles permettant de chasser le lait alvéolaire et d'un système capillaire artérioveineux transportant les nutriments à nécessaires à l'élaboration du lait . les alvéoles de taillevariable (150 – 200 u) de longueur, sont organisées en lobules d'environ1mm, eux-mêmes regroupés en lobes . L'ensemble du tissu noble est séparé par un tissu conjonctif ou de soutien.

2-les canaux et la citerne:

Les alvéoles sont drainées par des petits canaux qui débouchent dans des canaux intra- lobulaires puis inter lobulaire et enfin dans des gros canaux galactophores qui se déversent dans la citerne. Le volume de la citerne d'une mamelle de vache est d'environ 400 millimètres, autour des plus petits canaux, des cellules myoépithéliales et orientées dans la longueur, provoquent en se raccourcissant l'élargissement des canalicules et facilitent ainsi l'évacuation du lait (**Bouglar, Labussiere,J,1971**).

3-le trayon:

Il est formé d'une paroi délimitant une citerne qui se termine par un canal.

La paroi du trayon est riche en fibres se collagène et en fibres élastiques, en vaisseaux sanguins et en terminaisons nerveuses.sur la face interne du trayon, un épithélium de cellules kératinisées constitue une barrière s'opposant à la pénétration des germes dans la mamelle pendant la lactation.

Cet épithélium forme de nombreux replis longitudinaux qui continuent jusqu'à de fibres musculaires lisses, circulaires et longitudinales. La longueur du canal du trayon rend celui-ci moins élastique.

Dans les trayons trop gros ou trop longs, la masse de chair entourant le canal limite ses possibilités d'ouverture, ce qui contrarie l'écoulement du lait et augmente la durée de trait.

b-le tissu de soutien :

Celui ci est constitue d'un tissu conjonctif et adipeux , formes essentiellement de fibrocytes, des fibres de collagènes et des fibres nerveuses et des vaisseaux, qui emballe les lobes et les lobules du tissu noble.

III-RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

La glande mammaire diffère des autres glandes exocrines de l'organisme, d'une part par le fait que la mise en place de ses structures définitives est conditionnée par un état gustatif, d'autre part, l'entretien de la sécrétion lactée résulte de l'intervention du nouveau-né.

Enfin, cette glande est soumise à un déterminisme hormonal rigoureux. Son activité sécrétrice et sa structure morphologique sont étroitement dépendants du système hormonal (**DERIVAUX J & ECTORS F,1980**).

Généralement, la glande mammaire traverse deux phases essentielles :

- La phase de développement du système caniculaire et lobulo-alvéolaire.
- La phase d'activité sécrétoire comprenant la lactogénèse, la lactopoïèse et l'éjection du lait.

III-1. PHYSIOLOGIE DE LA LACTATION :

La glande mammaire est un organe dont la structure morphologique et le travail physiologique sont étroitement tributaires du système hormonal (**DERIVAUX.J ET ECTORS, 1980**).

Selon (**Dubois. M. P et Herlant. M, 1968**), en fin de lactation, nous avons constaté une disposition folliculaire plus marquée des cellules à prolactine.

La glande mammaire traverse deux phases essentielles à savoir :

- la phase de développement portant sur le système canaliculaire et lobulo-alvéolaire.
- la phase d'activité sécrétoire comprenant la montée laiteuse ou lactogénèse et l'entretien de la lactation ou interviennent la galactopoïèse et l'éjection du lait (**Derivaux .J et Ectors. F,1980**).

III-1.1.LE DEVELOPPEMENT DE LA GLANDE

MAMMAIRE ET SON CONTROLE HORMONAL :

- formation de la glande ou mammogénèse :

La mise en place des structures tissulaires a lieu pendant la vie fœtale et juvénile .a partir de la puberté, des cycles de prolifération et différenciation cellulaires et d'involution (régression du tissu) se succèdent au rythme des cycles oestriens, des gestations et des lactations.

La mammogénèse correspond à la croissance complète de la glande mammaire, comprenant le développement des canaux, leur arborisation du tissu lobule-alvéolaire (**Turner.1952, Larsen, Smith, 1974, Neville et Daniel, 1987**).

III-1.2MISE EN PLACE ET ENTRETIEN DE LA SECRETION :

a- déclenchement de la sécrétion lactée :

L'Apparition de la sécrétion lactée s'inscrit dans une suite coordonnée d'événements débutant

avant la mise bas et assurant la préparation et l'adaptation de la mamelle, mais également de l'ensemble du métabolisme maternel à la période de lactation.

Au niveau de la mamelle, les cellules alvéolaires qui se sont multipliées et différenciées au cours de la gestation, achèvent leur développement dans les heures qui précèdent la mise bas, de même que la mise en place complète de l'équipement enzymatique et des organites cellulaires nécessaires à la production du lait.

Au niveau de l'ensemble de l'organisme, le fait le plus marquant est la déviation du métabolisme maternel vers la mamelle.

Le flux sanguin, orienté vers l'utérus pendant la gestation, va brutalement être dirigé vers la mamelle au moment de la mise bas. L'irrigation sanguine de la mamelle est triplée, ce qui provoque parfois une congestion du pis aboutissant à un œdème. Cette circulation sanguine importante fournit à la mamelle les métabolites nécessaires à la sécrétion du lait, le glucose mais également les acides aminés, les acides gras provenant de la digestion dans le rumen et ceux provenant de la mobilisation des graisses corporelles stockées dans les adipocytes pendant la gestation (Turner, 1952, Larson, Smith, 1978, Kuhn, 1983).

Entretien de la sécrétion lactée ou galactopoïèse :

1/La sécrétion :

Des cellules sécrétrices, les lactocytes, par synthèse à partir d'éléments contenus dans le sang. La synthèse des lactocytes qui est sécrétée donne : le lactose, les graisses, les caséines, les globulines et les lactalbumines. Ces sont les éléments les plus intéressants du lait.

2/La filtration :

Directe à travers la paroi de l'alvéole à partir des vaisseaux sanguins qui entourent l'alvéole. Les éléments du lait filtrés directement sont les immunoglobulines, les vitamines, les séralbumines, les sels minéraux et l'eau.

Des petites cellules contractiles spéciales se contractent sous l'effet d'une hormone pour éjecter le lait des canaux galactophores.

Lorsque des microbes attaquent une alvéole, il y a destruction de lactocytes et donc la sécrétion diminue (moins de lait, de caséine, de matière grasse). Par contre, cause de l'inflammation, les vaisseaux sanguins

deviennent plus perméables et le passage direct par filtration des protéines solubles augmente, ainsi que celui du sel et des immunoglobulines.

III-1.3. EJECTION DU LAIT :

Le lait alvéolaire synthétisé dans les cellules épithéliales gagne à travers les canaux galactophores la citerne de la mamelle, après contraction des alvéoles par un réflexe neuroendocrinien. Divers stimuli exercés au niveau des terminaisons sensibles du trayon telle que la pression, la tétée du jeune ou la traite entraînent la libération d'ocytocine par le lobe postérieur de l'hypophyse.

L'ocytocine gagne la glande mammaire par voie sanguine, agit au niveau des cellules myo-épithéliales des acini qui, en se contractant, poussent le lait dans les canaux galactophores.

Le lait expulsé des acini dans les canaux galactophores élargis par la contraction des cellules myo-épithéliales longitudinales s'écoule, soit vers la citerne et ceci se traduit par une augmentation soudaine de la pression intra mammaire, soit à l'extrémité du trayon. **(THIBAUT.C & LEVASSEUR M.C, 1991).**

La décharge d'ocytocine, par conséquent le réflexe d'éjection du lait peut être conditionné chez la vache en réponse aux stimulations caractéristiques d'une salle de traite, vue du jeune, arrivée du personnel, bruits de seaux ou des pulsateurs et apport de nourriture.

Cependant, tout "stress" physique ou psychique, inhibe l'éjection du lait, par l'activation du système sympathique adrénérgique qui libère la noradrénaline entraînant une perturbation dans la décharge d'ocytocine et une relaxation des cellules myo-épithéliales. La vasoconstriction des vaisseaux ralentit l'arrivée de l'ocytocine au niveau des cellules myo-médullosurrénales **(SUMMRLEE A.J.S, 1986).**

CHAPITRE II : ETUDE PATHOLOGIQUE DES MAMMITES :

II.1.DEFINITION:

Une mammite désigne, par définition, une inflammation d'un ou de plusieurs quartiers de la mamelle due généralement à une infection bactérienne celles-ci peuvent être dues à des désordres physiologiques ou à des traumatismes locaux.

Elle se traduit dans la majorité des cas par une réponse inflammatoire de type cellulaire impliquant une augmentation de la concentration en cellule dans le lait, qui servent à détruire et neutraliser les agents infectieux et à promouvoir la guérison et le retour à un fonctionnement normal de la glande mammaire (*National Mastitis Council, 1996*).

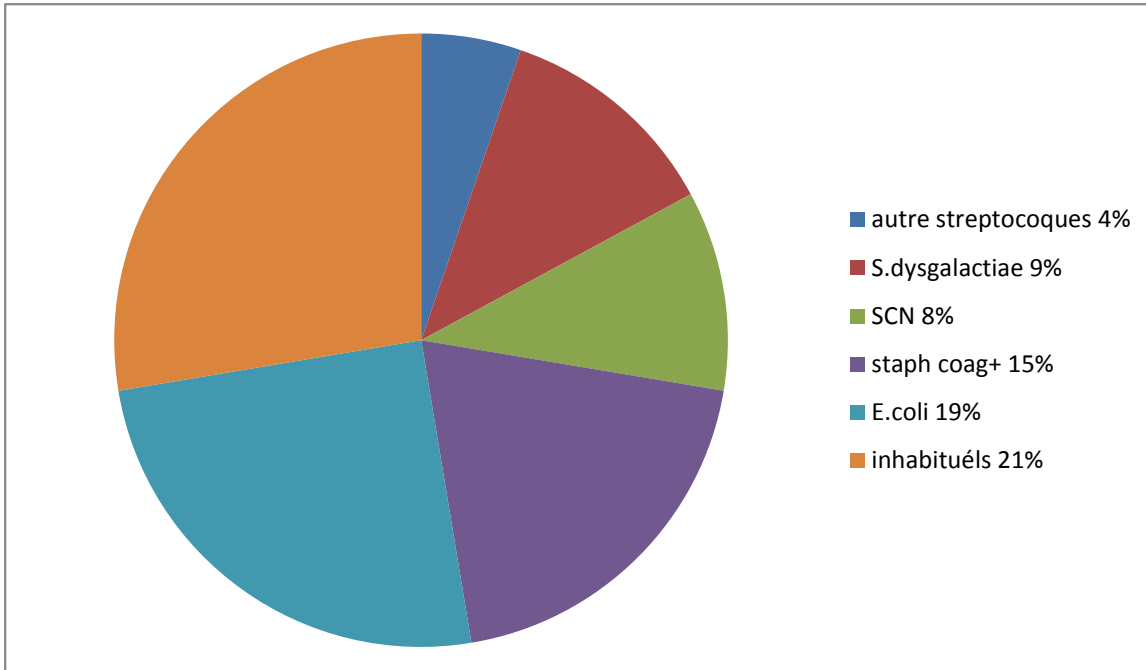
Elle s'accompagne de signes cliniques qui sont, l'enflure, la chaleur ou hyperthermie, la douleur et l'induration de la glande mammaire (*blood d,c& henderson ja, 1995*).

II.2.LES GERMES RESPONSABLES DES MAMMITES :

1- Lors de mammites cliniques on remarque que le germe principalement retrouvé lors de mammites cliniques est *St. uberis* (cf. figure n°2), ce qui confirme son importance dans la pathologie mammaire d'aujourd'hui, alors qu'il y a vingt ans ce germe ne représentait que 13% des échantillons de mammites cliniques. *E. coli* arrive en seconde position, suivi des staphylocoques coagulases positives (dont le représentant principal est *S. aureus*). Parmi les germes inhabituels Marie-Anne Botrel a noté une prédominance des entérobactérie (*Serratia* et *Klebsiella*).

Une des particularités de l'étude est que les échantillons de lait, issus de mammites cliniques (étude réalisée sur plus de 400 prélèvements), ont tous été transmis à l'ENVL pour une recherche des mycoplasmes. Aucun de ces échantillons ne s'est révélé positif en mycoplasme. Il est donc à noter que si les mycoplasmes sont fréquents lors d'atteinte pulmonaire, ils ne sont quasiment jamais responsables de mammites.

Figure n° 2: Proportion de chaque groupe d'agents pathogènes isolés lors de mammites cliniques .



2- Lors de mammites subcliniques on s'aperçoit que lors de mammites subcliniques le germe le plus fréquent est *S. aureus*, loin devant les SCN et *St. uberis* (cf. figure n° 3). On remarque aussi que *St. agalactiae* a disparu, alors qu'en 1985, on le retrouvait dans 7,2% des cas (5), alors que parallèlement les staphylocoques coagulases positives représentaient déjà 34 % des échantillons .Parmi les germes inhabituels isolés, on retrouve principalement des souches de *Bacillus* et de corynébactéries.

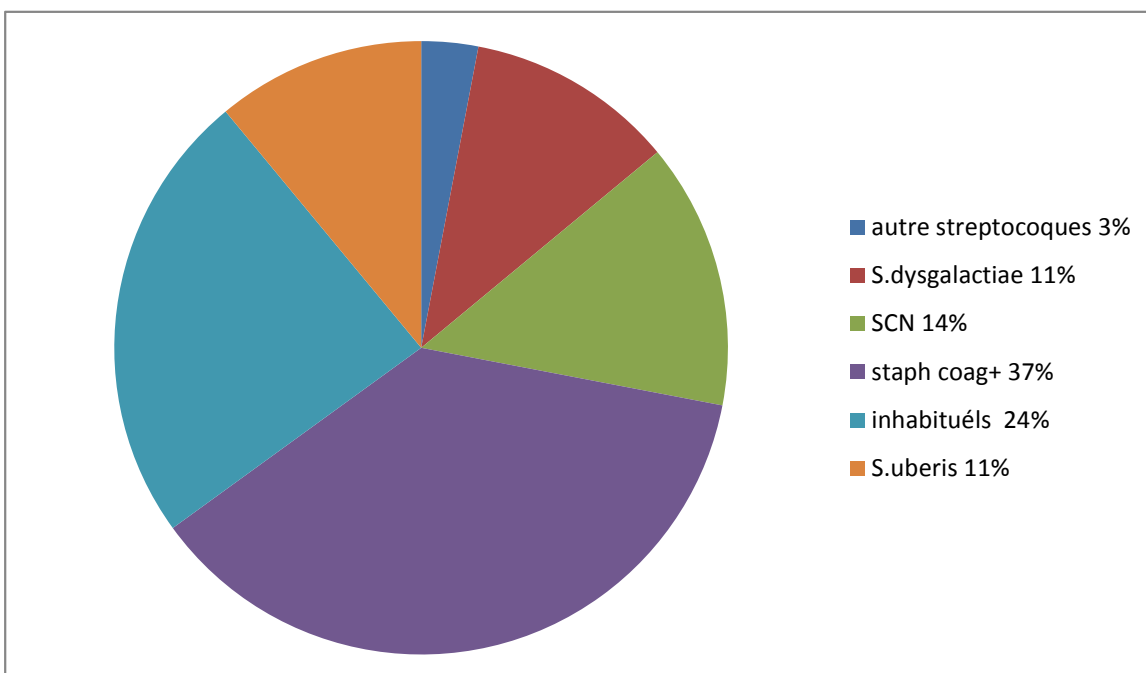


Figure n° 3 : Proportion de chaque groupe d'agents pathogènes isolés lors de mammites subcliniques .

II.4.CLASSIFICATION DES BACTERIES PATHOGENES:

Les bactéries pathogènes peuvent être classées selon la gravité des infections qu'elles occasionnent. Les bactéries responsables de mammites sévères sont qualifiées de pathogènes majeurs. Dans cette catégorie, on regroupe habituellement les staphylocoques à coagulase positive (SCP dont *Staphylococcus aureus*), les streptocoques, les entérobactéries (dont *Escherichia coli*) et les entérocoques. Parmi ces pathogènes, certains provoquent fréquemment des épisodes cliniques suraigus ou aigus (entérobactéries et *Streptococcus uberis*) alors que d'autres (comme *S. aureus*) sont surtout responsables de mammites chroniques. On qualifie de pathogènes mineurs les microorganismes qui produisent des infections modérées, principalement de type subclinique. Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) et *Corynebacterium bovis* en sont les principaux représentants.

A/ Les pathogènes majeurs:

1-Staphylococcus aureus (S. aureus):

S. aureus est un coque Gram positif, responsable principalement de mammites subcliniques, mais aussi de mammites cliniques et gangreneuses. Lors de mammites subcliniques, le taux cellulaire individuel est multiplié par 5,2 en moyenne. Dans une étude, (Lam et al, 1996) ont observé que dans un même élevage les cas cliniques étaient dus à un à six génotypes différents, contre plusieurs dizaines lors d'infection à *Escherichia coli*, ce qui montre que lors d'une épidémie de mammites à *S. aureus*, il s'agit d'un petit nombre de souches, généralement un seul, ce qui témoigne d'une source d'infection commune, qui ne peut être que la mamelle d'une vache déjà infectée.

Il est présent sur la peau et les muqueuses, mais son réservoir principal est la mamelle des vaches infectées (à noter aussi que (Roberson et al, 1994) ont isolé des staphylocoques dorés depuis la peau du trayeur, l'air et le matériel de traite, en plus des sites précédemment cités, allant jusqu'à conclure à la nature ubiquitaire de ce germe). Il est capable d'adhérer, voire d'envahir les cellules épithéliales mammaires, ainsi que le tissu interstitiel, et possède de nombreux moyens pour déjouer la réponse immunitaire : il peut résister à la phagocytose par les neutrophiles, produire une leucotoxine permettant à certaines souches de détruire les phagocytes ou de s'introduire au sein des leucocytes et de provoquer leur apoptose. Quelques souches produisent une lactamase, les rendant résistantes à la famille des 0 (Bertin-cavarait c. et al, 2009) ; une étude de De Oliveira trouve un chiffre similaire, 35,6% de germes synthétisant une pénicillinase, mais il a aussi montré que 21,3 autres pour cent de germes sont aussi capables de synthétiser cette enzyme après induction par la pénicilline, soit au final environ 50% de *S. aureus* sont résistants aux lactamines), d'autres sont capables de s'organiser en biofilm les rendant inaccessibles à la réponse immunitaire et aux antibiotiques. Ces caractéristiques expliquent pourquoi les infections à *S aureus* sont souvent

persistantes et difficilement curables. En effet dans leur étude(Lam *et al*,1996)ont observé que 24,6% des vaches avaient eu plus d'une mammite, sur le même quartier avec le même germe.

2-*Streptococcus agalactiae* (St. agalactiae):

St. agalactiae est un coque Gram positif, très répandu il y a quelques dizaines d'années, mais dont la prévalence a particulièrement chuté depuis l'application du plan anglais (particulièrement l'hygiène de traite et le traitement systématique au tarissement). Il est capable d'adhérer aux cellules épithéliales mammaires, en particulier dans les canaux galactophores, où il provoque une inflammation locale conduisant (en absence de traitement) à l'obstruction de ces canaux et donc à une diminution de la production laitière avec présence de zones fibrosées dans la mamelle (ce mécanisme est commun à tous les streptocoques et même aux staphylocoques au niveau des canaux galactophores). L'infection tend à devenir chronique avec une hausse notable de la concentration cellulaire dans le lait. Le taux cellulaire est ainsi multiplié par 12,6 en moyenne.

3-*Streptococcus dysgalactiae* (St. dysgalactiae) :

St. dysgalactiae est une coque Gram positif, spécifique des bovins, que l'on retrouve sur la peau, les lèvres et les muqueuses, ainsi que dans les fèces. La source principale des infections se trouve dans l'environnement, mais une transmission de vache à vache lors de la traite est aussi possible. Il est responsable de mammites cliniques aiguës sans répercussion sur l'état général, ainsi que d'une multiplication du taux cellulaire de l'ordre de 5,7.

4-*Streptococcus uberis* (St. uberis)

St. uberis est un coque Gram positif, longtemps considéré comme peu invasif, mais dont la proportion lors de mammites cliniques ou subcliniques a doublé depuis 1985. Comme *St. dysgalactiae*, on le retrouve sur la peau, les muqueuses et les fèces. On a remarqué que 15% des vaches présentaient une excrétion fécale de ce germe. Ainsi il est particulièrement présent dans les litières et les pâtures exploitées intensivement. Il est la cause à la fois de mammites cliniques et subcliniques, et induit une multiplication du taux cellulaire par 9,1 en moyenne.

Il a pour particularité de pouvoir se multiplier sur la kératine et d'être résistant à la lactoferrine, ce qui explique pourquoi il est le principal germe retrouvé lors d'infection pendant la période sèche. En effet l'infection se produit généralement dans les trois premières semaines du tarissement, puis on observe une multiplication du germe pendant la phase involuée.

Des études faisant appel à l'identification génomique des souches, ont montré que *St. uberis* pouvait évoluer selon deux pathotypes : l'un ayant pour source l'environnement (nombreuses souches impliquées), et l'autre les mamelles des vaches infectées (une seule souche responsable de toutes les infections du troupeau). Effectivement ont observé que certaines souches étaient capables, *in vitro*, *via* des microfilaments d'envahir les cellules épithéliales mammaires, ce qui pourrait être une piste pour expliquer ces deux pathotypes.

5-Entérobactéries :

Cette famille comprend de nombreux genres, parmi lesquels trois sont impliqués fréquemment en pathologie mammaire : *Escherichia* (en particulier *E. coli* germe le plus fréquent de cette famille), *Klebsiella*, et *Enterobacter*. D'autres germes de cette famille peuvent aussi être à l'origine de mammites (*Serratia*, *Proteus*, et *Salmonella*) mais de façon moins fréquente.

Il s'agit de bacilles Gram négatifs, généralement à l'origine de mammites cliniques aiguës (symptômes locaux et généraux) et subaiguës (symptômes locaux uniquement). On observe dans ces cas, une guérison clinique spontanée en 2 à 3 jours, et bactériologique pour 66 % des quartiers en moins de 10 jours. Elles peuvent aussi être à l'origine, dans moins de 10% des cas, de mammites suraiguës (avec une atteinte très importante de l'état général), dites à coliformes, car un cas sur deux est du à *E.coli*.

B/ LES PATHOGENES MINEURS :

1-Staphylocoques à coagulases négatives (SCN) :

Ce groupe comprend de nombreuses espèces dont les plus fréquemment isolées lors de mammites sont : *S. hyicus*, *S. chromogenes*, *S. haemolyticus*, *S. epidermidis*, *S. simulans* et *S. sciuri*. Il s'agit du groupe de germes le plus souvent isolé dans le lait de vaches *a priori* sans symptômes, c'est pour cette raison qu'on a l'habitude de le classer parmi les pathogènes mineurs. En effet il est responsable d'un doublement du taux cellulaire en moyenne, ce qui est assez faible en comparaison des pathogènes majeurs, et très rarement de mammites subaiguës.

Il existe de nombreuses études épidémiologiques dont certaines se contredisent. En effet ce groupe renferme de nombreux germes dont certains n'ont pas le même comportement. Ainsi il a été montré que selon la nature du germe, sa source pouvait aussi bien être la mamelle, la peau des vaches ou du trayeur ou même l'environnement.

Lors d'infections persistantes, les germes généralement rencontrés sont : *S. chromogenes*, *S. epidermidis*, et *S. simulans*. Lors de mammites subcliniques, le germe le plus isolé a été *S. epidermidis*. Par contre, aucune association n'a été trouvée entre les espèces de SCN et la production laitière ou le taux cellulaire. Cependant ce germe est de plus en plus fréquemment isolé, ce qui pose la question de savoir quelle est sa place dans la pathologie mammaire.

2-Corynebacterium bovis :

Ce germe est responsable de mammites subcliniques n'entraînant qu'une faible augmentation du taux cellulaire (multiplié par 1,5 en moyenne). Il a pour source le canal du trayon des vaches infectées. On a pu montrer que la présence de *C. bovis* dans les mamelles était protectrice contre une infection par les pathogènes majeurs.

3-Streptocoques environnementaux:

Ce groupe comprend de nombreux germes, comme *St. parauberis*, *St. equinus*, *St. salivarius*... Il s'agit de germes présents dans l'environnement, évoluant comme des pathogènes opportunistes. Ils sont à l'origine de mammites subcliniques et subaiguës, se résolvant en moyenne en 30 jours, mais pouvant aussi évoluer vers lachronicité.

CHAPITRE III: PATHOGENIE DE MAMMITE

III .1.PENETRATION DES GERMES DANS LA MAMELLE :

Hormis le cas des mammites d'origine hématogène (mammites brucellique ou tuberculeuse), les germes pathogènes pénètrent dans la glande par le canal du trayon.

Le canal du trayon constitue la première barrière contre la pénétration des germes. Le sphincter à sa base maintient le canal fermé entre les traites. Ensuite la muqueuse du canal est tapissée de cellules kératinisées possédant des propriétés bactériostatiques. Ces cellules desquament régulièrement, ce qui contribue à l'élimination des germes dans le lait en début de traite.

Ainsi pour que les germes pénètrent, il faut d'abord que le sphincter soit ouvert. L'ouverture du sphincter étant maximale à la fin de la traite, c'est lors de la traite et dans la demi-heure suivant la traite qu'a lieu la majorité des infections. De même le canal du trayon voit son diamètre augmenter au vêlage et au tarissement, d'où une sensibilité accrue des vaches aux infections pendant ces périodes.

Le franchissement du canal peut avoir lieu selon trois grandes modalités :

- Soit par le phénomène d'impact lors de la traite mécanique : une entrée d'air intempestive au niveau d'un manchon trayeur provoque une baisse du niveau de vide dans la griffe, et le reflux de lait de la griffe vers les autres manchons trayeurs où le niveau de vide est plus élevé. Ce lait va alors déposer des germes au niveau des trayons sains.
- Soit par la multiplication de germes présents sur le trayon entre les traites : ces germes profitent de la fermeture différée du sphincter pour pénétrer dans le canal. Toute lésion du trayon (verru, blessure, gerçure) favorise la multiplication des germes et par conséquent la fréquence des infections.
- Soit par l'introduction directe dans le sinus lactifère de germes lors de traitements intra mammaires mal conduits ou de tout sondage du canal du trayon.

III .2.INFECTION DE LA GLANDE :

Normalement la traite par son effet de vidange concourt à l'élimination des germes qui ont pu pénétrer dans le sinus lactifère. Les germes qui provoquent l'infection ont donc des propriétés d'adhésion à l'épithélium du sinus lactifère. On a réussi à montrer *in vivo* que *S. aureus* et *Str. agalactiae* adhèrent aux cellules épithéliales de la glande mammaire.

Ensuite les germes se multiplient rapidement et envahissent le tissu mammaire. La prolifération des germes s'accompagne de la production d'enzymes et de toxines qui vont léser le tissu sécrétoire et provoquer une modification qualitative du lait produit. Les bactéries se multiplient d'autant plus facilement que la réaction de défense cellulaire de la glande est longue à se mettre en place. En effet la glande mammaire saine renferme normalement peu de cellules. Les cellules les plus nombreuses

alors sont les macrophages, mais leur aptitude à phagocyter les germes pathogènes est diminuée par rapport aux monocytes sanguins, à cause de la phagocytose des débris cellulaires et des globules de gras du lait.

III.3. INFLAMMATION DE LA MAMELLE ET CELLULES DU LAIT :

La mamelle saine contient peu de cellules, ce sont principalement des macrophages (66-88%) ainsi que des lymphocytes, des cellules épithéliales desquamées, et quelques polynucléaires

Lors d'infection, les lésions du tissu sécrétoire provoquent l'afflux massif de polynucléaires neutrophiles sanguins dans la glande par diapédèse. Ces derniers deviennent alors le type de cellule majoritaire dans le lait. Ils représentent de 50% des cellules lors d'une infection modérée, à 90% lors de mammite aiguë. La numération de l'ensemble des cellules somatiques du lait constitue une bonne estimation du nombre de polynucléaires neutrophiles et donc de l'état inflammatoire de la glande mammaire.

Les polynucléaires, de par leur capacité de phagocytose, constituent la principale défense de la mamelle contre les infections. Cependant comme pour les macrophages leur capacité à phagocyter les germes est réduite par rapport aux polynucléaires sanguins.

L'afflux massif de polynucléaires modifie profondément la qualité de la sécrétion : le lait contient des caillots de fibrine et des grumeaux.

Il existe aussi d'autres systèmes de défense de la glande comme les lactoferrines, le lysozyme, le système lacto-péroxydase-thiocyanate-péroxydase présent dans le lait.

III.4.EVOLUTION :

Suivant le pouvoir pathogène du micro-organisme et l'efficacité des réactions de défense de la glande, l'évolution se fait :

- Vers la guérison spontanée, lorsque la réponse cellulaire est de bonne qualité.
- Vers l'extension de l'inflammation et de l'infection, lorsque le micro-organisme est très pathogène. On observe alors des manifestations cliniques de mammite.
- Vers la persistance de l'infection dans la glande, on parle de mammite sub-clinique, un équilibre s'installe entre l'infection et la réponse inflammatoire de la glande. Lorsque l'équilibre se rompt l'expression clinique reprend.

CHAPITRE IV : EPIDEMIOLOGIE

IV.1.PRINCIPAUX INDICATEURS EPIDEMIOLOGIQUE DE LA SANTE MAMMAIRE :

Il faut bien préciser que l'étude des indicateurs épidémiologiques est une forme d'anamnèse pour le patient troupeau, il ne devient pas un outil de diagnostic désincarné, distant du terrain. Heureusement, la médecine vétérinaire sur ordinateur n'est pas encore née. Cette analyse constitue donc le travail en amont d'analyse, et de suivi en aval, mais doit s'intégrer avec une démarche clinique propédeutique basée sur l'étude des animaux.

Afin de préciser notre propos nous présenterons l'utilisation des comptages cellulaires de tank et le seuil de sécurité de 250.000 cellules/ml, ainsi que les indicateurs liés à l'étude des CCS individuelles. Pour cela il faut comprendre l'évolution habituelle d'un problème de mammites, selon sa durée et son évolution. Cette approche permet d'adapter sa vision d'un cas clinique et de la curabilité, tant les infections anciennes ont peu de chance de guérir en lactation. Par ailleurs, elle permet de connaître l'efficacité des traitements.

On admet communément qu'un animal sain avec 100% de certitude se trouve en dessous de 100.000 cellules/ml. Inversement, on admet qu'un animal en mammites subclinique avec 100% de certitude se trouve au-dessus de 300.000 cellules/ml. Pratiquement, la plupart des auteurs s'entendent sur la limite de 200.000 cellules/ml comme seuil de référence pour séparer les animaux sains des malades avec la meilleure sensibilité/spécificité. Des publications récentes mettent en avant le fait que les primipares présentent des CCS très basses et qu'un seuil théorique de 150.000 ou 100.000 cellules/ml serait plus approprié pour l'étude dynamique des concentrations cellulaires.

Quoiqu'il en soit, lors d'un récent travail en marge du congrès *European Buiatric Forum*, un groupe d'experts en santé mammaire a précisé que le seuil choisi avait finalement peu d'importance pour peu qu'on garde le même seuil d'un troupeau à l'autre et que l'on interprète correctement les variations cellulaires autour du seuil.

A l'aide de ces indicateurs primaires, on peut définir des indicateurs secondaires liés à la guérison ou la chronicité des infections.

En fonction des données disponibles on simplifiera éventuellement l'analyse en ne tenant compte que des mammites subcliniques ou que des mammites cliniques.

Un des points clé de la gestion des mammites se situe près du vêlage, on peut donc suggérer une origine environnementale des contaminations. Je confirmerais cette suspicion épidémiologique par une analyse bactériologique.

IV.2.UTILISATION PRATIQUE DE L'EPIDEMIOLOGIE DES MAMMITES :

Il est évident que l'analyse de ces données est complexe, et l'idéal est d'automatiser une partie des calculs à l'aide de systèmes dédiés à l'élevage ou de logiciels vétérinaires adaptés. On peut utiliser ces données de plusieurs façons ; la première est statique, une « photographie » du troupeau à un mois donné, elle permet de définir les contraintes épidémiologiques pesant sur le troupeau.

IV.3.LES MAMMITES A S. AUREUS :

Les mammites à *S. aureus* peuvent revêtir diverses formes suivant qu'elles soient associées ou non à des signes cliniques (**Sutra et Poutrel, 1994**). Bien que *S. aureus* puisse provoquer des mammites cliniques aiguës, ces infections mammaires ont tendance à devenir chroniques. Cette capacité de *S. aureus* à provoquer une infection chronique est corrélée à sa faculté à échapper à la réponse immune et à persister à long terme dans des niches particulières au sein de la mamelle (**Humblet et Godeau, 2005 ; Wallemacq et al., 2010**). Des formes de mammites suraiguës ont également été rapportées, et elles sont caractérisées par une dégradation de l'état général, une déshydratation, une anorexie, avec une hypothermie ou une hyperthermie (**Strandberg et al., 2005 ; Wallemacq et al., 2010**). La forme gangréneuse est caractérisée par une forte inflammation, et une nécrose au niveau du quartier atteint qui devient froid, bleuâtre, avec une sécrétion gazeuse rouge foncée dégageant une odeur nauséabonde (**Rainard et Riollet, 2006 ; Strandberg et al., 2005 ; Wallemacq et al., 2010**).

IV.3.1.LES FACTEURS DE VIRULENCE DE S. AUREUS :

La pathogénicité de cette bactérie est liée à l'expression des facteurs de virulence qui interviennent pour assurer l'adhérence de la bactérie aux cellules hôtes, ou pour engendrer des dommages tissulaires ou encore échapper au système immunitaire. La virulence de *S. aureus*

réside dès lors dans sa capacité de colonisation, de sécrétion des toxines, des enzymes ou encore dans sa capacité à former du biofilm et de survie intracellulaire.

IV.3.1.1. LES PROTEINES DE SURFACE :

L'adhérence est considérée comme une étape indispensable à la colonisation du tissu mammaire. Cette étape requiert la présence de protéines particulières, à fonction d'adhésines, par lesquelles *S. aureus* se fixe aux cellules et à la matrice extracellulaire. Les adhésines appartiennent à la famille des Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecules (MSCRAMM), qui, pour la plupart sont ancrées dans le peptidoglycane de la bactérie (**Brun et al., 2007**). Les principales adhésines sont la protéine de liaison au collagène (Cna), la protéine de liaison à la fibronectine (FnBP), la protéine de liaison au fibrinogène ou « clumping factor » (Clf), la protéine de liaison à l'élastine (EbpS), la protéine A (Spa) liant les immunoglobulines (IgG), et enfin les protéines de la famille de Sdr qui sont des MSCRAMM, impliqués dans la liaison au Bpb (bone sialo-binding protein) (**Sabat et al., 2006**).

Le rôle biologique de la protéine de liaison au collagène (Cna) a été étudié dans un modèle animal, les résultats démontrent que les souches dépourvues du gène codant pour la Cna sont moins virulentes que les souches exprimant le gène (**Brun et al., 2007**). En effet, les souches Cna⁺ sont capables d'entraîner une inflammation suppurative (**Rhem et al., 2000**). La capacité de liaison à la fibronectine de *S. aureus* a été rapportée pour la première fois en 1978 par **Kuusela, (1978)**. Cette propriété biologique s'avère être très commune aux souches de *S. aureus* et joue un rôle important dans la première étape de la colonisation du tissu de l'hôte (**Rhem et al., 2000**). La fibronectine se lie d'une part aux FnBP et d'autre part aux intégrines (localisées au niveau des cellules hôtes). L'interaction ainsi générée serait à l'origine de l'internalisation des bactéries (**Fowler et al., 2000**). Le clumping factor (Clf) est une protéine responsable de l'adhérence des bactéries au fibrinogène et, in vitro, de l'agrégation des bactéries en présence de plasma (**Geoghegan et al., 2010**). De plus, elle protège les bactéries de l'action du complément en inhibant le clivage de la fraction C3b en iC3b (**Hair et al., 2010**). Deux variantes ont été décrites chez *S. aureus* (ClfA et ClfB). La protéine ClfA est présente à la surface des bactéries à tous les stades de la croissance bactérienne, alors que la protéine ClfB est présente à la surface des bactéries au début de la phase exponentielle de croissance et seulement en cas de culture anaérobie. Les souches qui possèdent le gène de la protéine ClfA sont associés à la sévérité des signes cliniques de la mammite ;

(Akineden et al., 2001; Sharma et al., 2000). La protéine EbpS se lie à l'élastine retrouvée au niveau de certains organes et tissus comme la peau, les poumons et les vaisseaux sanguins (Downer et al., 2002; Park et al., 1991). Cette capacité d'attachement à la matrice extracellulaire permettrait de jouer un rôle dans les infections de la mamelle. La Protéine A (Spa) est une protéine de surface capable de se lier aux immunoglobulines. En effet, cette protéine se fixe sur le fragment Fc des immunoglobulines et empêche l'opsonisation des bactéries (Brun et al., 2007). Cinq à soixante pourcent des souches de *S. aureus* responsables de mammites sont capables de se fixer sur les IgG, et cette fixation est plus forte sur les IgG2 que sur les IgG1 chez les bovins (Poutrel et Caffin, 1988). Dans la famille des protéines Sdr, plusieurs variants ont été décrits (SdrC, SdrD, SdrE) (Sabat et al., 2006). La protéine SdrC est impliquée dans l'adhérence de *S. aureus* aux cellules épithéliales de mammifères (Barbu et al., 2008; Corrigan et al., 2009).

IV.3.1.2. LES CYTOTOXINES :

S. aureus est aussi capable d'excréter plusieurs autres types de facteurs de virulence notamment les hémolysines, les leucocidines, les entérotoxines et des enzymes extracellulaires. Les hémolysines et les leucocidines sont des toxines à activité membranaire (Brun et al., 2007). Quatre types de toxines hémolytiques ont été décrites à savoir; la toxine α (HLA), la toxine β (HLB), la toxine γ (HLG) et la toxine δ (HLD). L'injection de toxine α purifiée dans une glande mammaire de lapine entraîne une nécrose hémorragique qui est dose dépendante, tandis que l'injection de la toxine β entraîne une inflammation de la glande mammaire associée à un oedème et à un afflux de PMN au niveau des canaux et des alvéoles (Poutrel et Sutra, 1994). La toxine γ (HLG), de par son mécanisme d'action, fait partie des leucocidines qui appartiennent à la famille des toxines synergohyménotropes. Ces dernières sont des toxines à deux sous-unités, S et F, qui agissent en synergie en formant des pores pour lyser les membranes des cellules phagocytaires, notamment les PMN et les monocytes (Brun et al., 2007). Dans une étude faite au Canada, le typage du gène spa a démontré que, le t529 est présent dans 60% des souches isolées de cas de mammites cliniques, et ce sérotype est fortement associé à l'expression du gène hld (Veh, 2014).

IV.3.1.3. LES ENTEROTOXINES :

Les entérotoxines produites par les *S. aureus* sont impliquées dans des intoxications alimentaires et dans la physiopathologie générale des infections staphylococciques chez les

humains et les animaux (**Akineden et al., 2001**). Ces entérotoxines sont douées de propriété biologique capable d'entraîner une élévation de la température du corps (pyrogenicité), mais aussi capable d'induire l'activation des lymphocytes T (antigenicité) (**Dingues et al., 2000**). Plusieurs types d'entérotoxines ont été décrits chez *S. aureus*. Les toxines SEA, SEB, SEC, SED, SEE dites "classiques" ont été caractérisées et décrites depuis 1960 (**Brun et al., 2007**). Au sein de SEC, plusieurs variants ont été mis en évidence sur la base de la spécificité d'hôte (SEC1, SEC2, SEC3, SECbovine, SECovine, SECcaprine et SECcanine (**Bergdoll et al., 1965 ; Marr et al., 1993**). De nouvelles toxines ou variants ont ensuite été progressivement découverts.

IV.3.1.4. LES ENZYMES :

Les enzymes extracellulaires comme les exofoliatines, la staphylokinase, la coagulase, la hyaluronidase ainsi que diverses protéases, lipases, et nucléases sont produites par *S. aureus*. Les exofoliatines A (ETA), ETB, ETC et ETD ont été décrites chez *S. aureus*, mais rarement ou très peu présentes sur les souches responsables des mammites (**Karahan et al., 2009; Ote et al., 2009 Larsen et al., 2002 ; Haveri et al., 2007**). La staphylokinase est un activateur du plasminogène capable de dissoudre les caillots sanguins. Elle joue, par conséquent, un rôle dans la formation d'embolies septiques à l'origine des métastases infectieuses (**Lijnen et Collen, 1996**). La coagulase se lie à la prothrombine et l'activation du complexe ainsi formé entraîne la transformation du fibrinogène en fibrine responsable de la coagulation du plasma. Cette action génère dans l'organisme des micro-caillots de fibrine à l'intérieur desquels les bactéries peuvent proliférer et échapper à l'action phagocytaire et/ou thérapeutique. La hyaluronidase est capable d'hydrolyser l'acide hyaluronique qui est un constituant de la substance interstitielle du tissu conjonctif permettant ainsi la fluidification de la substance fondamentale. Or, la substance fondamentale du tissu conjonctif offre une bonne résistance à la pénétration des agents infectieux grâce à sa consistance visqueuse. De par sa propriété évoquée précédemment, la hyaluronidase peut permettre la propagation de l'infection à partir de son site initiale (**El-safory et al., 2010**).

IV.3.1.5. LES COMPOSANTS DE SURFACE :

Les souches de *S. aureus* sont capables de former du biofilm défini comme étant une communauté structurée de cellules bactériennes enfermées dans une matrice polymérique et adhérent à une surface vivante ou inerte (**Costerton et al., 1999**). En raison de sa taille et de sa structure chimique, le biofilm offre une résistance à la phagocytose par les macrophages, et même une résistance aux antibiotiques qui ont du mal à diffuser et à atteindre leurs cibles (**Monzona et al., 2001**). Le gène *ica* code pour des protéines impliquées dans la production de biofilm avec quatre variants (*icaA*, *icaB*, *icaC* et *icaD*) (**Dhanawade et al., 2010**). Les expériences de (**Cucarella et al., 2004**) ont montré que la capacité de colonisation bactérienne de la glande mammaire est augmentée avec les souches de *S. aureus* mucoïdes porteuses des gènes *icaABCD* et du gène *bap*. Les souches de *S. aureus* porteuses du gène *bap* sont fortement productrices de biofilm, et son expression est suffisante pour induire la production de biofilm même en absence du gène *ica* (**Cucarella et al., 2001 ; Cucarella et al., 2004**). Certains auteurs associent la persistance chronique des mammites à la production de biofilm (**Costerton et al., 1999 ; Donlan, 2000**).

Les polysaccharides capsulaires chez *S. aureus* ont été classés en 11 sérotypes par **Karakawa et al. (1988)**. Cependant 80% des souches de staphylocoques responsables de mammite produisent en majorité le type 5 et 8 (**Poutrel et Caffin, 1988**). Ces antigènes capsulaires sont à l'origine de l'inactivation de la voie alterne du complément se traduisant ainsi par une protection de la bactérie contre la phagocytose (**Avril et al., 1992**).

IV.3.1.6. LA SURVIE INTRACELLULAIRE :

Des études *in vitro* ont démontré que *S. aureus* est capable de survivre à l'intérieur des cellules épithéliales mammaires (**Almeida et al., 1996 ; Bayles et al., 1998**). Toutefois, *S. aureus* a été mis en évidence dans différents types cellulaires, notamment dans des macrophages et les cellules alvéolaires isolés du lait des vaches naturellement infectées (**Craven et Anderson, 1984 ; Hébert et al., 2000**), puis dans des cellules épithéliales et des neutrophiles issus de glande mammaire de souris à la suite d'une infection expérimentale (**Anderson et Chandler, 1975; Brouillette et al., 2003**), et enfin dans les ostéoblastes (**Hudson et al., 1995 ; Reilly et al., 2000**). Certaines souches de *S. aureus* présentent des caractères particuliers notamment une capacité de croissance lente *in vitro* avec la production de petites colonies, une diminution de la production de la toxine α , une résistance à la

gentamicine et une capacité de survie intracellulaire (**Atalla et al., 2008**). Ces souches sont appelées Small Colony Variants (SCVs). Ces propriétés permettraient à ces souches de persister dans le phagocyte, être moins sensibles à l'action des antibiotiques conduisant ainsi à la persistance de l'infection (**Vesga et al., 1996**).

IV.3.2. LES OUTILS EPIDEMIOLOGIQUES POUR L'ETUDE DE S. AUREUS :

Le typage des souches bactériennes est très important dans les enquêtes épidémiologiques dans le but de déterminer les principales sources d'infection, les voies de transmission et aussi de comparer les caractères particuliers de virulence dévolus à certaines souches. Plusieurs méthodes sont utilisées pour la caractérisation, notamment des méthodes phénotypiques (biotypie, sérotypie, lysotypie) et des méthodes génotypiques (MLST, PFGE).

IV.3.2.1. LES OUTILS PHENOTYPIQUES :

Dans le biotypage, les souches de *S. aureus* sont différenciées au moyen des caractères observés à la culture, et aussi à diverses propriétés biochimiques. Par exemple, Devriese (1984) a proposé une technique qui distingue les souches de *S. aureus* en plusieurs biotypes sur la base de l'étude de quatre caractères phénotypiques : la production de la staphylokinase, la visualisation du caractère β -hémolytique, la capacité de coaguler le plasma bovin et la croissance sur gélose au cristal violet. Le désavantage de cette méthode réside dans la discordance des résultats liée aux conditions des tests et aussi dans des problèmes d'interprétation du test sur la gélose au cristal violet (**Hennekinne et al., 2003**).

Le sérotypage est une technique de plus en plus utilisée dans la caractérisation des souches de *S. aureus* isolés de cas de mammites bovines, particulièrement le sérotypage des antigènes capsulaires. Ainsi, les sérotypes capsulaires CP5 et CP8 sont exprimés par environ 80% des souches responsables de mammites bovines (**Poutrel et Caffin., 1988**). Cependant, il y a aussi une prédominance du sérotype capsulaire selon les zones géographiques (**Salasia et al., 2004**).

Durant des années, la lysotypie a été la technique de choix pour la caractérisation des souches de *S. aureus*. C'est une méthode qui consiste à déterminer la sensibilité d'une souche bactérienne à une gamme de bactériophages. (**Fox et al., 1991**) ont utilisé cette méthode pour comparer 257 isolats de souches de *S. aureus* provenant de 40 troupeaux, à partir de 23

phages ; seules 10 souches n'étaient pas typables. Cependant, la lysotypie est aujourd'hui considérée comme une méthode peu reproductible qui ne permet pas le typage de toutes les souches (**Bannerman et al., 1995**).

IV.3.2.2.LES OUTILS GENETIQUES :

La méthode dite du « Multi-Locus Sequence Typing » (MLST) transpose la technique de l'analyse des iso-enzymes au niveau du génotype par comparaison des séquences codant pour les enzymes métaboliques, afin de mesurer la distance génétique multi-locus (**Enright et Spratt, 1999 ; Maiden et al., 1998**). Chez *S. aureus*, cette technique consiste à séquencer sept gènes conservés dit « gènes de ménage ». Ainsi, chaque séquence constitue un allèle distinct désigné par un numéro arbitraire et la combinaison des sept chiffres constitue le « Sequence Type » (ST). Cette technique a connu plusieurs applications, notamment pour étudier la spécificité d'hôte des souches de *S. aureus* (**Herron-Olson et al., 2007**) ou la clonalité des souches isolées de cas de mammites bovines (**Rabello et al., 2007**). Cette méthode présente l'avantage d'être reproductible et les données accessibles à partir d'une base de données sur internet.

La « Pulsed Field Gel Electrophoresis » (PFGE) est une méthode qui consiste à couper l'ADN génomique extrait dans une matrice d'agarose par une enzyme de restriction possédant un faible nombre de sites de coupure. Les fragments d'ADN obtenus sont par la suite séparés par électrophorèse en champs pulsé. La PFGE a connu beaucoup d'applications dans l'étude des souches de *S. aureus* responsables de mammites. Ainsi, elle a été utilisée pour étudier la persistance à long terme de clones de *S. aureus* dans les troupeaux laitiers ainsi que les relations génétiques de souches exprimant ou portant des déterminants spécifiques de virulence. Elle a également l'avantage d'être beaucoup moins chère par rapport à la méthode MLST.

IV.4.RESUME :

En épidémiologie animale, l'utilisation d'un modèle statistique est nécessaire quand on cherche à prendre en compte et/ou identifier des facteurs de risque à différents niveaux de perception, chez la vache laitière par exemple. La validité des tests réalisés à l'aide de ces modèles est assurée quand les hypothèses d'indépendance entre unités statistiques sont respectées, et quand d'une manière générale, l'ajustement réalisé ne fait pas apparaître de sur-dispersion par rapport aux données observées. Dans le cadre d'étude épidémiologique des

mammites cliniques, après avoir identifié les principales sources de sur-dispersion, qui peuvent varier selon l'échelle considérée, les principales méthodes de modélisation statistique exploratoire (généraliste, empirique) envisagées par les auteurs sont présentées. L'apport d'une modélisation plus explicative (synthétique, intégrative) est ensuite illustrée à l'aide d'un modèle basé sur des mélanges de distributions paramétriques dans un cadre de modèle de survie, modèle statistique original construit à partir des concepts biologiques prédéemment identifiés. L'intérêt d'une approche explicative-intégrative, en complément des approches exploratoires et généralistes plus classiques dans le cadre de la modélisation statistique de phénomènes épidémiologiques est ainsi mis en avant.

CHAPITRE V : LE TRAITEMENT

V.1. PROPHYLAXIE MEDICALE

V.1.1. VACCINATION :

La vaccination a pour objectif de protéger l'animal vaccine avec trois axes : diminuer la sévérité des signes cliniques, réduire le nombre de cas et baisser les CCSI. En France, un seul vaccin dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), il s'agit du vaccin StarvacR du laboratoire Hipra. Ce vaccin est composé de deux valences : l'une est constituée d'une souche d'*E. coli*, et l'autre d'une souche de *S. aureus*. La souche d'*E. coli* possède un lipopolysaccharide (LPS) de membrane incomplet, elle apporte donc des antigènes communs aux souches d'*E. coli* mais également aux autres entérobactéries (*Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, etc.). La souche de *S. aureus* comprend un polysaccharide capsulaire de type 8 et produit un composant extracellulaire pseudocapsulaire dit «*slime* », antigène commun aux souches de *S. aureus* et aux staphylocoques à coagulase négative (**Poutrel, 2014**). Il s'agit donc en principe d'un vaccin à «*spectre large* » vis à vis des bactéries Gram négatives et des staphylocoques responsables des mammites bovines. Le protocole de vaccination comprend trois injections intramusculaires profondes : la première 45 jours avant la date présumée du vêlage, la deuxième 10 jours avant le vêlage et la troisième 52 jours après celui-ci. Un autre protocole est proposé selon le fabricant quel que soit le stade physiologique de l'animal. Il est composé d'une primovaccination avec deux injections à trois semaines d'intervalle suivi d'un rappel tous les trois mois. L'immunité apparaît à partir du treizième jour suivant la première injection et persiste jusqu'au soixante-dix-huitième jour suivant la troisième injection d'après le fabricant (**Poutrel, 2014**). L'estimation approximative et inexacte de la durée de la gestation, les avortements et les vêlages précoces sont les principales sources de vaccination incomplète, ces événements courants dans la vie réelle d'un élevage impactent l'efficacité de la vaccination. Les études européennes sur le sujet ont des résultats différents. L'efficacité du vaccin contre *S. aureus* dépend des caractéristiques de l'élevage et de la conduite de celui-ci (**Schukken et al. 2014**). **March et al. (2010)** dans leur étude pour l'obtention de l'AMM du vaccin on constate une diminution du nombre de mammites à entérobactéries, à *S. aureus* et à SCN, une baisse du nombre de traitements utilisés dans les lots vaccinés ainsi que des CCSI

inférieures bien que élevées par rapport à la norme (328 000 cell/mL). (Serieys, 2011) a également observe une diminution des CCSI mais uniquement pour les vaches multipares.

(Middleton *et al.* 2009) ont observé une faible efficacité vaccinale contre *S. aureus*. Le vaccin a permis une diminution modérée de l'incidence des nouvelles mammites à *S. aureus* et une baisse moins prononcée de la durée des mammites à *S. aureus* et aux SCN dans l'étude de (Schukken *et al.* 2014). Dans cette étude, les résultats étaient meilleurs chez les primipares. (Wilson *et al.* 2007) ont constaté une baisse de la sévérité des symptômes locaux et généraux des mammites à entérobactéries grâce à la vaccination.

Selon (Schmitt *et al.* 2012), la prévention vaccinale est partielle contre les entérobactéries et *S.aureus*, elle est absente contre les SCN. La vaccination est un moyen de lutte contre les entérobactéries et les staphylocoques. Elle doit être toujours associée a une très bonne conduite d'élevage avec une bonne gestion des facteurs de risques et une bonne détection des mammites.

V.2. PROPHYLAXIE SANITAIRE :

V.2.1. HYGIENE ET SANTE DES ANIMAUX :

L'hygiène de la traite et des bâtiments est une composante importante de la lutte contre les mammites. Les principaux facteurs de risque de l'élevage identifiés sont à prendre en compte dans le plan de lutte. Il convient de diminuer leur impact voire de les supprimer si cela est possible.

La sante des animaux est un facteur important dans la lutte contre les mammites. Une surveillance particulière doit être apportée aux animaux en mauvais état général ou ayant une autre maladie. Les autres maladies prédisposent aux mammites par une action mécanique comme la fièvre de lait qui induit un relâchement du sphincter, par une baisse de l'immunité telles les métrites et les acétonémies, ou parce qu'elles modifient le comportement de l'animal comme les boiteries qui augmentent le temps de couchage (Durel *et al.* 2011).

V.2.2. AUGMENTATION DU NOMBRE DE TRAITES PAR JOUR :

La traite permet l'évacuation du lait et avec celui-ci d'une partie des bactéries, des toxines et des médiateurs de l'inflammation. L'augmentation du nombre de traites par jour pourrait en théorie contribuer à la guérison d'une mammité.

La réalisation d'une traite plus fréquente est déconseillée lors de mammites dues aux streptocoques environnementaux. Les vaches traitées *via* des traites fréquentes seules ou *via* l'association d'une antibiothérapie intra-mammaire et des traites fréquentes avaient des taux de guérison clinique et microbiologique inférieurs à ceux des vaches témoins (**Roberson *et al.* 2004 ; Kromker *et al.*, 2009**). La traite fréquente augmente la contagion et accroît le temps de guérison (**Roberson *et al.* 2004**). Actuellement, la traite fréquente n'est pas recommandée en France à cause de ses effets défavorables sur la guérison des mammites et des difficultés pratiques pour la réaliser.

V.3. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ET DE SOUTIEN :

V.3.1. FLUIDOTHERAPIE :

Lors de déshydratation et surtout de choc, la fluidothérapie est la base du traitement de réanimation. L'état de choc est provoqué lors de mammites par la libération d'endotoxines par les agents pathogènes comme les entérobactéries ou par des exotoxines produites par les staphylocoques, les streptocoques, les clostridies et *Trueperella pyogènes* (**Le Page *et al.* 2014**). Lors d'une déshydratation inférieure à 10 %, la fluidothérapie peut être réalisée avec une solution hypertonique de NaCl (entre 4,5 et 7,2 %) pour un volume maximal réhydrate à 0,9 % de 24 litres. En complément, la réhydratation orale est possible avec des volumes allant de 10 à 30 litres par buvée spontanée ou drinchage (administration forcée par voie orale d'un liquide à l'aide d'une sonde).

Lors de déshydratation sévère donc supérieure à 10 %, les solutés hypertoniques sont à éviter. Les cellules sont plus déshydratées (**Le Page *et al.*, 2014**). La fluidothérapie est à base de soluté isotonique Ringer Lactate ou NaCl 0,9 % et doit être agressive, un volume total de 40 à 60 litres est nécessaire (**Le Page *et al.*, 2014**).

Une alcalose métabolique apparaît lors d'un état de choc suite à l'hypochloremie provoquée par l'arrêt de la réabsorption de l'acide chlorhydrique par le duodénum. L'utilisation de solutés acidifiants comme le NaCl permet de corriger ce trouble électrolytique.

En cas de sévères hypotensions, une acidose métabolique hypoxémique ante-mortem s'installe. Pour la corriger, la fluidothérapie doit être alcalinisant avec un soluté comme le Ringer lactate par exemple.

Les mammites dues à des entérobactéries comme *E. coli* induisent une hypocalcémie. Une complémentation calcique est à réaliser par voie orale. En effet, le calcium peut se révéler toxique pour le fonctionnement du cœur lorsqu'il est injecté par voie parentérale (**Le Page et al., 2014**).

V.3.2. ANTI-INFLAMMATOIRES :

V.3.2.1. AIS : Anti-inflammatoires Stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (ou corticoïdes) inhibent la phospholipase A2 qui transforme les phospholipides en acide arachidonique précurseur des molécules pro-inflammatoires comme les prostaglandines.

Le recours aux AIS est controversé. Ils seraient intéressants dans le traitement des mammites endotoxiques pour améliorer la guérison mais favoriseraient des infections cliniques chez les vaches ayant une mammite subclinique à staphylocoques *via* la baisse de l'immunité qu'ils peuvent induire (**Le Page et al., 2014**).

V.3.2.2. AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont une action contre l'inflammation en inhibant des enzymes : les cyclo-oxygénases (COX), qui transforment l'acide arachidonique en molécules pro-inflammatoires comme les prostaglandines. Les AINS non sélectifs inhibent à la fois les COX 1 qui permettent la synthèse de prostaglandines physiologiques et des thromboxanes et les COX 2 qui interviennent dans la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires.

Les AINS sélectifs sont spécifiques COX 2. L'ensemble des AINS a un effet positif sur les signes cliniques de l'inflammation : flunixin, ketoprofène, carprofène, acide tolfénaïque (**Le Page et al., 2014**). Le carprofène améliore l'état général des animaux par son action antipyrétique et la restauration des contractions ruminales (**Vangroenweghe et al., 2005**). (**McDougall et al., 2009**), ont étudié 361 vaches ayant une mammite clinique et traitées avec un antibiotique (penéthamate) et du meloxicam (AINS) comparées avec 366 vaches traitées avec l'antibiotique seul. Ils ont constaté que les CCSI des vaches traitées avec du meloxicam étaient inférieures de 200 000 cell/mL à celles des vaches témoins (550 000 à 480 000 cell/mL versus 711 000 à 62 000 cell/mL). Les AINS diminuent dans cette étude les CCSI jusqu'à trois semaines après le traitement. Les AINS n'ont en revanche pas d'influence sur les échecs thérapeutiques lorsque l'antibiotique de première intention est inadapté à la

bactérie responsable de la mammite. (McDougall *et al.*, 2009), avaient en effet des taux d'échec comparables entre les vaches traitées avec du meloxicam (21,9 %) et les vaches témoins non traitées (25,1 %). Le taux de réforme est plus faible lors de l'utilisation d'un AINS (Mc Dougall *et al.*, 2009a).

Dans leur étude sur 132 vaches, (Suojala *et al.*, 2010) ont comparé un groupe de vaches traitées avec du ketoprofène (AINS) seul et un groupe traité avec du ketoprofène associé à de l'enrofloxacin (antibiotique). Ils ont observé que l'addition d'enrofloxacin dans le traitement des mammites cliniques aiguës avait peu d'impact sur la guérison clinique, la survie, les dommages tissulaires de la mamelle ou la production laitière. L'unique effet significatif observé est la diminution importante des bactéries présentes dans le lait pour le groupe traité avec l'antibiotique.

V.4. ANTIBIOTIQUES :

V.4.1. PLANS DE TRAITEMENT D'ANTIBIOTHERAPIE :

Le plan de traitement proposé par le vétérinaire praticien se base sur le modèle épidémiologique du troupeau établi à partir des documents de l'élevage et d'un sondage bactériologique. Il permet de choisir l'antibiotique à privilégier en première intention, excepté pour les mammites cliniques accompagnées de signes généraux ou la gravité de la situation autorise l'utilisation d'antibiothérapie large spectre en première intention quel que soit le modèle épidémiologique du troupeau.

V.4.1.1. PLANS DE TRAITEMENT DES VACHES EN LACTATION :

V.4.1.1.1. PLAN DE TRAITEMENT DES MAMMITES CLINIQUES EN LACTATION EN PREMIERE INTENTION :

V.4.1.1.1.1. ANTIBIOTHERAPIE DES MAMMITES CLINIQUES ACCOMPAGNEES DE SIGNES GENERAUX EN PREMIERE INTENTION :

Le traitement des mammites cliniques accompagnées de signes généraux débute par la gestion du choc *via* la fluidothérapie, la correction des troubles électrolytiques éventuels et l'administration d'un anti-inflammatoire (AINS de préférence). Le traitement antibiotique se

fait par voie diathelique (= intra-mammaire) avec un spectre large Gram – et Gram +, et générale pour lutter contre les infections secondaires a la bactériémie. Les mammites cliniques avec signes généraux nécessitent un traitement de première intention le plus efficace possible afin d'éviter l'évolution vers la septicémie et la mort de l'animal.

Pour l'antibiotique par voie diathelique,(**Bosquet *et al.*, 2013**) recommandent une association large spectre Gram + et Gram – de type β -lactamine – aminoside, amoxicilline – acide clavulanique ou bacitracine – neomycine. Le traitement par voie générale cible les Gram – afin de lutter contre les conséquences de la bactériémie avec des fluoroquinolones, du sulfamide – trimethoprim , des aminosides ou de la colistine (**Bosquet *et al.*, 2013**).

(**Suojala *et al.*, (2010)** ne recommandent pas l'utilisation de l'enrofloxacin sur les mammites cliniques aiguës Dans leur étude, le recours a de l'enrofloxacin en plus d'un traitement à base de ketoprofene (AINS), ne modifiait pas significativement le taux de guérison et de survie. (**Lago *et al.*, 2011**) recommandent l'utilisation d'antibiotiques cibles en cas de mammites cliniques de grade 1 a 2 dues à des bactéries Gram + et un traitement symptomatique seul pour les mammites dues à des bactéries Gram -. Dans leur étude sur 422 vaches Nord-Américaines, ils montraient que le choix d'une antibiothérapie ciblée n'induisait aucune différence en termes de réussite du traitement à court et long terme : la guérison clinique et bactériologique, l'apparition d'une nouvelle infection intra-mammaire, le risque d'échec du traitement dans les 21 jours, la production laitière, le taux de survie, etc. L'utilisation de l'antibiothérapie ciblée a permis de diminuer de moitié leur consommation d'antibiotiques intra-mammaires.

V.4.1.1.1.2. ANTIBIOTHERAPIE DES MAMMITES CLINIQUES NON ACCOMPAGNEES DE SIGNES GENERAUX EN PREMIERE INTENTION :

Les mammites cliniques non accompagnées de signes généraux sont souvent des infections récentes et de localisation parenchymateuse superficielle. **Bosquet *et al.*, (2013)** recommandent l'utilisation de la voie diathelique en première intention. La voie générale est justifiée seulement lors de congestion importante du quartier, qui restreint la bonne diffusion de l'antibiotique intramammaire ou lors de mammite subclinique précédemment détectée qui devient clinique. Le choix des antibiotiques se fait sur la base du modèle épidémiologique et des bactéries suspectées .Lorsque les bactéries Gram – sont majoritairement suspectées,

(Bosquet *et al.*, 2013) privilégient les associations d'antibiotiques pour obtenir un large spectre d'action telle l'association bacitracine - neomycine. Le choix d'antibiotiques est le même lorsque le modèle épidémiologique est mixte ou indéterminé. En cas de suspicion principale de bactéries Gram +, les antibiotiques sont ciblés avec un spectre d'action principalement Gram +.

V.4.1.1.1.3. ANTIBIOTHERAPIE DES MAMMITES SUBCLINIQUES EN LACTATION EN PREMIERE INTENTION :

Le traitement des mammites subcliniques se fait au tarissement à de rares exceptions que nous précisons ci-dessous durant la lactation. Le taux de guérison des mammites subcliniques durant la lactation est de 50 % en moyenne contre 70 à 80 % au tarissement (Bosquet *et al.*, 2013).

Le coût important de ce traitement en matière de médicaments et surtout de pertes de lait est un critère majeur de décision. Un traitement en lactation permet de diminuer les CCSI et la concentration en bactéries dans le lait. Le choix des animaux à traiter est restreint pour que l'opération soit rentable. Il s'agit de vaches en première ou deuxième lactation dans les 3 premiers mois de cette lactation et ayant un CCSI $\geq 1\ 500\ 000$ cell/mL sans lésions fibreuses du quartier (Bosquet *et al.*, 2013).

Le traitement sera à base de prilimycine par voie diathélique contre les bactéries Gram +, à base de gentamicine et de cloxacilline par voie diathélique ou de pénéthamate par voie générale pour une action à large spectre. Un traitement de seconde intention serait trop coûteux.

V.4.1.1.1.4. ÉCHEC DE L'ANTIBIOTHERAPIE DE PREMIERE INTENTION :

L'échec du traitement de première intention correspond à plusieurs situations différentes et pour lesquelles la réalisation d'une bactériologie, afin d'identifier la bactérie responsable, est un atout majeur. En cas d'absence d'amélioration clinique dans les 48 heures, l'antibiotique de première intention a un défaut d'activité dû soit en raison de caractéristiques pharmacodynamiques inadaptées et/ou de résistance bactérienne soit parce qu'il ne correspond pas à la bactérie responsable qui est différente de celle suspectée.

Lors d'une absence de guérison complète à 5 jours post-traitement, l'antibiotique de première

intention a probablement un défaut de pharmacocinétique (la concentration ou le temps de contact sont insuffisants) ou la bactérie responsable de la mammite n'est pas celle suspectée. En cas de réapparition des signes cliniques entre 5 et 21 jours, il s'agit également d'un défaut de pharmacocinétique de l'antibiotique mais les chances de guérison de l'animal sont beaucoup plus faibles (**Bosquet et al., 2013**).

V.4.1.2. PLANS DE TRAITEMENT AU TARISSEMENT :

Le traitement au tarissement a plusieurs objectifs : l'élimination des mammites subcliniques apparues pendant la lactation et la prévention des infections pendant la période sèche.

En France, deux plans de traitement existent, l'antibiothérapie systématique qui était le modèle dominant en 2012 (**Bosquet et al., 2013**) et l'association d'une obturation du trayon systématique avec une antibiothérapie sélective. De nombreuses variantes de ces deux plans sont retrouvées sur le terrain.

L'antibiothérapie systématique consiste à traiter toutes les vaches au tarissement avec un antibiotique à spectre large. Elle est indiquée pour des élevages où la prévalence des mammites apparues au cours de la lactation est moyenne à élever (plus de 20 % de CCSI > 300 000 cell/mL) et quand le risque de nouvelles infections pendant le tarissement est moyen à élever (**Bosquet et al., 2013**). L'association d'une obturation du trayon systématique avec une antibiothérapie sélective permet une baisse de l'utilisation des antibiotiques pendant le tarissement et la lactation suivante. Toutes les vaches auront une obturation du trayon mais seules les vaches infectées auront une antibiothérapie avec un spectre large. L'obturation du trayon réduit l'incidence des mammites lors de la contamination de la mamelle avant le vêlage et diminue la prévalence des mammites entre 0 et 5 jours après le vêlage (**McDougall et al., 2009**).

V.5.L'ANTIBIOGRAMME PAR LA METHODE DES DISQUES :

Une fois l'agent bactérien identifié, il semble intéressant de connaître sa sensibilité aux différents antibiotiques utilisables pour traiter les mammites. L'activité d'un antibactérien vis à vis d'une souche est caractérisé *in vitro* par sa Concentration Minimale Inhibitrice (C.M.I.). Celle-ci est déterminée par une technique de référence de dilution en milieu liquide (**Guerin-fauble v et al 2003, Serieys f, 2006**), qui n'est pas réalisable au cabinet vétérinaire. La

méthode des disques est beaucoup plus rapide et moins onéreuse (**Serieys f2006 ; Van de leemput e2007**) . Elle est aussi beaucoup plus approximative (**Serieys f.2004**).

Ce sont des disques imprègnes d'antibiotique que l'on pose sur une gélose préalablement ensemencée par le germe à tester. L'antibiotique diffuse dans celle-ci et peut ainsi induire une zone d'inhibition de la croissance (zone circulaire autour du disque ou les colonies bactériennes ne se sont pas développées). La concentration d'antibactérien est inversement proportionnelle au carré de la distance au disque (**Guerin-fauble v et al 1999**). Ainsi, le diamètre d'inhibition peut être lié au logarithme de la CMI par le biais d'une droite de régression, sous réserve que la réalisation de l'antibiogramme soit parfaite. Mais cette relation entre C.M.I. et diamètre d'inhibition est imprécise (**Sérieys f 2006**).

En pratique, on détermine une valeur critique inférieure (diamètre minimum) et une valeur critique supérieure (diamètre le plus élevé) permettant de classer les souches en sensibles (au-dessus de la valeur critique supérieure), résistantes (en dessous de la valeur critique inférieure) et intermédiaires (entre ces deux valeurs)(**HOUFFSCHMITT P.2004**)

En général, au cabinet, on cherche à savoir si la bactérie est sensible ou pas à tel ou tel antibiotique. L'antibiogramme nous donne une idée sur les chances de réussite du traitement vis-à-vis d'une souche donnée. Encore faut-il que l'antibiotique reconnu actif par l'antibiogramme, atteigne au niveau de la mamelle une concentration identique à celle contenue dans le disque.

a/ Matériel [d'après (Van de leemput e. 2007)]

Pour réaliser un antibiogramme il faut :

- des disques antibiotiques pre-imprégnés à des concentrations déterminées
- deux types de géloses :
 - Mueller Hinton 10002 pour les staphylocoques
- des écouvillons stériles
- de l'eau stérile en ampoule ou plus simplement une poche de sérum physiologique
- des tubes secs stériles sans gélose à l'intérieur.

b/ Méthode [d'après (Van de Leemput e. 2007)]

On prélevé une colonie (pour les staphylocoques et les colibacilles car ils poussent rapidement) et 5 à 6 pour les streptocoques (qui se développent plus lentement). Avec un écouvillon stérile, on dilue cet échantillon avec 5 ml d'eau stérile dans un tube sec. On dilue à nouveau, avec le même écouvillon dans la même quantité d'eau stérile. On humidifie un nouvel écouvillon stérile de cette dernière solution et on ensemence la gélose comme pour les cultures précédentes mais en réalisant des « zigzag » jusqu'au milieu de la gélose, puis une rotation de celle-ci d'un quart de tour et on recommence jusqu'à avoir fait le tour de la boîte de Pétri. Puis on prélève avec une pince stérile les différents disques antibiotiques à tester que l'on dépose délicatement sur la gélose ensemencée. On peut mettre un maximum de sept disques par boîte. On place la gélose à incuber à 37 ° C pendant 24 heures afin d'obtenir un « tapis de germes » (germes repartis sur l'ensemble de la gélose uniformément). Au bout de 24 heures, parfois lisible un peu avant (surtout pour les staphylocoques), on mesure le diamètre d'inhibition autour de chaque disque.

Il est important de respecter la technique d'ensemencement des géloses par l'antibiogramme afin d'avoir un inoculum à peu près standardisé. La durée d'incubation est aussi importante. Lors du non-respect de la méthode, on risque d'obtenir des résultats erronés. Si l'inoculum est trop pauvre ou que le temps d'incubation est trop court, le diamètre d'inhibition peut paraître plus important et inversement si l'inoculum est trop riche ou l'incubation trop longue (**Lafont jp et al 2002**).

c/ Interprétation de l'antibiogramme

L'antibiogramme constitue la suite logique de l'examen bactériologique (**Durel I et al 2004**). Ainsi, sa réalisation n'est envisageable que lorsque la culture sur gélose est mono bactérienne, sinon l'interprétation est impossible (**Poutrel b. 2004**).

Les diamètres d'inhibition avec les valeurs critiques minimales c et les valeurs critiques maximales C , sont données par le Comité de l'antibiogramme de la Société Française de microbiologie (CASFM) (**Guerin-Faubleé v, 2006**) et par les laboratoires producteurs pour les molécules récentes vétérinaires. Mais seuls, la pirlimycine en pathologie mammaire, le ceftiofur, l'enrofloxacin et la tilmicosine en pathologie respiratoire à *Pasteurella multocida* ont des valeurs critiques validées (**Guerin-Faubleé V. 2006**). Les antibiotiques aussi utilisés en humaine, ont des diamètres d'inhibition calculés pour l'homme aux posologies

recommandées par voie systémique. Cela ne correspond pas forcément à ce qui se passe chez les bovins et surtout lorsqu'il s'agit de la voie diathelique (**Sérieys F. 2006**). Aucune concentration critique n'est déterminée dans le lait (**Durel L et al 2004**).

Il faut donc avoir à l'esprit que cet examen complémentaire n'est qu'une indication sur la sensibilité ou la résistance de la souche testée vis-à-vis des antibiotiques et ne garantit absolument pas une efficacité *in vivo* (**Bastien-Ceret J et al 2004**). Pour certains (**Blains S. 2004**), l'antibiogramme est inutile pour le vétérinaire en raison de son manque de fiabilité et sa difficulté. POUTREL (**Poutrel B. 2004**) considère que l'antibiogramme est difficile à réaliser par le praticien car beaucoup de facteurs entrent en jeu dans la qualité de celui-ci (taille de l'inoculum, conservation des disques, milieu). BLAIN (**Blains S. 2004**) pense que l'antibiogramme ne se justifie pas souvent, reste discutable et le vétérinaire praticien connaît déjà par ses études et son expérience sur le terrain, la sensibilité des principaux germes aux différents antibiotiques. Pour SERIEYS (**Serieys F.1997**), la transposition d'une épreuve *in vitro* à la voie locale intra mammaire est sujette à caution. GUERIN-FAUBLEE et VIALARD (**Guerin-Faubleee V et al 2003**) précisent que la mesure des C.M.I. ne permet pas la détection de certains phénomènes de résistance (induction de la production de β -lactamase) et que pour certaines grosses molécules comme la colistine, la diffusion en gélose est mauvaise et des résultats faussement résistants peuvent apparaître. SCHMITT-VAN DE LEEMPUT et ZADOCK (**Schmitt-Van De Leemput E et al 2005**) ne le contestent pas mais considèrent que cette technique par les disques n'est pas à abandonner. Il faut revoir les critères d'interprétation (**Guerin-Faubleee V et al 2003**). On observe parfois des résistances de certaines souches de streptocoques *in vitro* aux pénicillines, alors que celles-ci sont efficaces *in vivo*, car les concentrations mammaires sont supérieures à celles préconisées dans les disques pour le diamètre d'inhibition (**Sérieys F. 2006**). De même, une étude menée en Mayenne sur 56 isolats de *Streptococcus uberis* (**Schmitt-Van De Leemput E. 2005**), montre que le diamètre d'inhibition pour la spiramycine de 18 à 24 mm (recommande par le Comité de l'antibiogramme) est sur évalué. Ainsi des souches avec un diamètre compris entre 12 et 18 mm n'hébergeaient aucun gène de résistance identifiable par des techniques d'hybridation moléculaire.

Il convient d'interpréter l'antibiogramme sur la base de nos connaissances sur la cinétique, la répartition et les concentrations dans les différents tissus de la molécule (**Guerin-Faubleee2006**). En pratique, l'antibiogramme est surtout intéressant lors de mammites contagieuses (**Faroult B. 2006**), car dans ce modèle, seulement peu de souches sévissent, et le

caractère sensible ou résistant peut être considéré comme constant. Il est aussi utile lors de l'échec aux traitements préconisés ou lors d'une stratégie de tarissement afin de cibler l'antibiotique ayant le plus de chance d'être efficace (Serieys F. 2003).

Le tableau suivant donne les diamètres de sensibilité pour les antibiotiques couramment testés :

TABLEAU 01 : DIAMETRE DE SENSIBILITE DES ANTIBIOTIQUES POUR APPRECIER LA RESISTANCE OU LA SENSIBILTE DES GERMES DE MAMMITES A PARTIR DE LA TECHNIQUE D'ANTIBIOGRAMME PAR LA METHODE DES DISQUES [D'APRES (VAN DE LEEMPUT E. 2007)]

Abreviation	Antibiotiques	Diametre de sensibilité en mm		
		Resistant	Intermediaire	Sensible
CFP	Cefoperazone	< 14	14< - <21	> 21
CZ	Cefalozine	<12	12<<18	>18
AMC	Amoxicilline + ac.clavulanique	<14	14<<21	> 21
P	Penicilline G	<8	8<<29	>29
CN	Cefalexine	<12	12<<18	>18
DFX	Danofloxacin	<12	12<<18	>22
OX	Oxacilline	<12	12<<18	>20
GEN	Gentamycine	<14	14<<16	>16
PRL	Pirlimycine	<17	17<<18	>18
CNM	Cefalonium	<12	12<<18	>18
SP	Spiramycine	<12	12<<18	>0

[Titre du document]

CQ	Cefquinome	<12	12<<18	>18
SXT	Trimethoprim + sulfamide	<10	10<<16	>26
ENR	Enrofloxacin	-<17	17<<22	>22

d/ Les antibiotiques à tester :

Les disques antibiotiques couramment utilisés ne correspondent pas exactement aux spécialités disponibles pour le praticien (Sérieys F. 2006). Nous n'avons que peu de choix pour le traitement intramammaire ou parentéral avec A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché) pour cette pathologie. En effet, le lait livré à la laiterie ne doit pas contenir de résidus d'antibiotiques supérieurs aux L.M.R. (Limites Maximales de Résidus) fixées, sous peine d'interférer avec la transformation (yaourts, fromages), de provoquer des allergies ou de favoriser une résistance au sein de la flore digestive du consommateur, et enfin de s'exposer à des sanctions financières pour l'éleveur.

SERIEYS (Sérieys F. 2006) conseille l'utilisation d'un nombre limité de disques. On peut tester la sensibilité d'un streptocoque à la cloxacilline par l'utilisation d'un disque de cefoxitine, plus fiable pour l'ensemble des pénicillines M et les céphalosporines. De même, EICHER (Eicher R. 2007) et WATTS *et al.* (Watts J.L et al 1999) précise que les disques à oxacilline permettent de détecter les souches de staphylocoques M.R.S.A. (Méthicilline Résistant *Staphylococcus aureus*) dont le seul moyen de les « éradiquer » est la réforme des animaux infectés.

ELLEN VAN DE LEEMPUT (Van De Leemput E. 2007) teste au sein de sa clinique vétérinaire, les antibiotiques les plus souvent utilisés pour les mammites ayant une A.M.M. pour cette indication. Il paraît intelligent de sélectionner les disques en fonction de la bactérie obtenue en culture (tableau 2).

TABLEAU 02 : DISQUES A UTILISER EN FONCTION DES ESPECES BACTERIENNES [D'APRES (SÉRIEYS F. 2006)]

DISQUES A UTILISER

	<i>Staphylococcus</i>
Betalactamines	Cefoxitine (30µg) Penicilline G (6µg) Cefazoline eventuellement : Cefoperazone Cefquinone Cefalonium
Aminosides	Kanamycine (30ui) Gentamycine (15ui) Streptomycine (10ui)
Macrolides	Spiramycine (100µg)
Lincosamides	Lincomycine (15µg) Pirlimycine
Tétracyclines	Tétracycline (30ui)
Sulfamides	Sulfa TMP

V.6.CONCLUSION :

La bactériologie au sein du cabinet vétérinaire est une méthode relativement simple à Mettre en œuvre par le praticien. Elle est d'autre part peu coûteuse et rentable tant pour le Vétérinaire que pour l'éleveur. Elle permet un diagnostic précis et rapide de l'agent responsable de mammite au niveau de l'individu et surtout de l'élevage. L'antibiogramme, par la méthode des disques, est aussi réalisable par le praticien. Quoiqu'imprécis, il oriente néanmoins le prescripteur Sur un choix raisonné de molécules antibiotiques potentiellement actives sur la bactérie en cause. Les traitements des infections mammaires se réalisent à la lumière de l'examen bactériologique en fonction de l'animal, de la durée et de la nature de l'infection. Le tarissement Reste une période de choix pour les traitements des infections mammaires chroniques et subcliniques. Mais il ne faut pas oublier que le traitement des mammites passe aussi par la prévention. Tout traitement à la chaîne ne remplacera jamais une visite de traite, une appréciation du logement et leurs mesures correctives.

Le développement d'un suivi « qualité du lait » au sein du cabinet ou de la clinique vétérinaire est une offre de service importante en élevage laitier, nous permettant de pérenniser notre savoir-faire au même titre que les suivis de reproduction auprès des éleveurs.

REFERANCES BIBIOGRAPHYQUE :

BOUGLER ET LABUSSIÈRE, J., 1971 la traite mécanique

KUHN, 1983 the biosynthesis of lactose.

TURNER, 1952 the mammary gland the anatomy of udder cattle and domestic animals
Lucas Brothers Publishers, Columbia; Missouri

BOUGLER J, LABUSSIÈRE J., (1971). L'adaptation de l'animal aux grandes unités : La traite
. Bull. Inf, 258, 373-379.

DERIVAUX J., ECTORS F., 1980. Physiologie de la gestation et obstétrique vétérinaire Les
éditions du point vétérinaire.

LARSON B L, SMITH V.R., (1978). Lactation, a comprehensive treatise .

NEVILLE M. C., DANIEL C.W., (1987). The mammary gland, regulation and function.
Plenum press, New-York.

DUBOIS M.P ET HERLANT. M (1968), caractères cytologiques des cellules
gonadotropes, thyroïdienne, corticotrope, somatotrope et des cellules à prolactine
présentes dans le lobe antérieur de l'hypophyse des bovins . Faculté de médecine,
université libre de Bruxelles. Belgique.

ANONYME, Les mamelles des espèces placentaires, [<http://pages.usherbrooke.ca/infosbio/PSL705/ANATOMIE/anatomie1.htm>], consulté le 11 mai 2009

NATIONAL MASTITIS COUNCIL. 1996. « Current concepts of bovine mastitis », 4th
edition

LAM *et al.*, Epidemiological characteristics of bovine clinical mastitis caused by
Staphylococcus aureus and *Escherichia coli* studied by DNA fingerprinting, *AJVR*, 1996, **57** (1
): p 39-42

ROBERSON *et al.*, Ecology of *Staphylococcus aureus* isolated from various sites on dairy
farms, *J. Dairy Sci.*, 1994, **77** : p3354-3364

BERTIN-CAVARAIT C. *et al.*, L'AFSSA explore les laits mammites des vaches laitières
rhône-alpines, *La semaine vétérinaire*, 2009, n°1349 : p42-44

BRADLEY A. J. et GREEN M. J., A study of the incidence and significance of
intramammary enterobacterial infections acquired during the dry period, *J. Dairy Sci.*, 2000, **83**:
p 1957-1965

DOPFER D *et al.*, Adhesion and invasion of *Escherichia coli* from single and recurrent clinical
cases of bovine mastitis in vitro, *Veterinary microbiology*, 2000, **74**: p331-343

SERIEYS F. et SEEGER H., L'intervention du vétérinaire face à un problème de mammites :2- Adapter les méthodes à l'évolution de l'épidémiologie, *proceeding du congrès de la SNGTV*, Tours 2002 : p147-156

DJABRI et al., Quarter milk somatic cell count in infected dairy cows : ameta-analysis, *Vet. Res.*, 2002, **33**: p 335-357

NEVILLE ET DANIEL, 1987, **ARTHUR et COLL**, 1992 the mammary gland, regulation and function.

BOYCE J.M., PITTET D. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the healthcare infection control practices advisory committee and the hicpac/she/a/pic/idsa hand hygiene task force. *Infect. Control hosp. Epidemiol.*, 2002, **23**, 3-40.

GOODGER W.J., GALLAND J.C., CHRISTIANSEN V.E. survey of milking management practices on large dairies and their relationship to udder health and production variables. *J. Dairy sci.*, 1988, **71**, 2535-2542.

SERIEYS F. Rapport d'expertise épidémiologie in : conférence sur la prévention médicale et le traitement des mammites. Prague, 23-24 janvier, 2004, 8-22.

SLOVIS N., JONES B., CAVANEY. Disease prevention strategies. In : cavaney l., jones b., ellis k. (eds.), *veterinary infection prevention and control*. wiley-blakwell: chichester, 2012, 85-105p.

EBERHART RJ, HARMON DE, JASPER RP, NATZKE SC. 1987. Current concepts of bovine mastitis. 3rd natl. Mastitis coun., inc., arlington, va :258-264.

FOURICHON C, SEEGER H, BEAUDEAU F, BAREILLE N. 1997. Action de maîtrise des mammites : nature, coûts, relations avec les niveaux de pertes économiques dans les exploitations bovines laitières. 4^{ème} *ren. Rech. Rut.*, 4 - 5 décembre 1997, paris :278.

KOSSAIBATI MA, ESSELMONT RJ. 1997. The cost of production disease in dairy herds in england. *Veterinary journal*, **154** :41-51.

HORTET P., SEEGER H., 1998. calculated milk production losses associated with elevated somatic cell counts in dairy cows : a review and critica discussion. *veterinary research*, 29 : 497-500

SEEGERS H., FOURRICHON C., BEAUDEAU F. 2003.production effects related to mastitis and mastitis economics in dairy cattle herds. *vet. res. (inra-edp sciences)* 34 (2003)475-491.

THERON, L., HUMBLET, M.-F., DELFOSSE, C., REMIENCE, V., BARTHIAUX-THILL, N., FROIDMONT, E., PLANCHON, V., BERTOZZI, C., PIRAUX, E., & HANZEN, C. 2009.identification and ranking of risk factors for somatic cell count economic penalty in 349 southern belgium dairy farms. in r., maillard & h., navetat (eds.), *europaebuiatrics forum 2009*. toulouse, france: societe française de buiatrie.

RYSANEK D. AND BABAK V. (2005) bulk tank milk somatic cell count as an indicator of the hygiene status of primary milk production.*journal of dairy research* (2005) 72 400–405.

DUREL, L, GUYOT, H, & THERON, L. (2012).vade-mecum des mammites bovines.

REDING E. , THERON L., DETILLEUX J. , BERTOZZI C. , HANZEN CH.(2011) laecea : un outil federateur d'aide a la decision pour le suivi de la sante mammaire dans les elevages bovins laitiers wallons. *journees rencontre recherche ruminants*, paris

THERON, L, REDING, E, DETILLEUX, J, BERTOZZI, C, & HANZEN, C. (2011).epidemiology of mastitis in 30 walloon dairy farms using a compilation of clinical and subclinical data in a new tool for udder health assessment. *proceedings of the 6th european congress of bovine health management*.

BRADLEY, A. J., ET AL.(2007) survey of the incidence and aetiology of mastitis on dairy farms in england and wales. *veterinary record*,160 (8), 253-25.

GREEN, L. E. 2007 improving farm animal health - understanding infectious endemic disease. *society for veterinary epidemiology and preventive medicine*. *proceedings of a meeting held at dipoli, helsinki/ espoo, finland*, 28-30 march 2007, 13-25.

GREEN, L. E., ET AL. 2006 on distinguishing cause and consequence: do high somatic cell counts lead to lower milk yield or does high milk yield lead to lower somatic cell count? *prev vet med*,76 (1-2), 74-89.

BRUN Y., BES M., VANDENESCH F. *Staphylococcus*. In : FRENEY J., RENAUD F., LECLERCQ R., RIEGEG P. Bactériologie clinique. ESKA : Paris, 2007, 795-835.

AKINEDEN O., ANNEMÜLLER C., HASSAN A., LÄMMLER C., WOLTER W., ZSCHÖCK M. Toxin Genes and Other Characteristics of *Staphylococcus aureus* Isolates from Milk of Cows with Mastitis. *Clin Diagn Lab Immunol.*, 2001, **8**, 959-

BERGDOLL M.S., BORJA C.R., AVENA R.M. Identification of a new enterotoxin as enterotoxin C. *J. Bacteriol.*, 1965, **90**, 1481-1485.

COSTERTON J.W., STEWART P.S., GREENBERG E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.*, 1999, **284**, 1318-1322.

CUCARELLA C., TORMO M.A., UBEDA C., TROTONDA M.P., MONZON M., PERIS C., AMORENA B., LASA I., PENADES J.R. Role of biofilm-associated protein bap in the pathogenesis of bovine *Staphylococcus aureus*. *Infect. Immun.*, 2004, **72**, 2177-2185.

CRAVEN N., ANDERSON J-C. Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by bovine mammary gland macrophages and intracellular protection from antibiotic action in vitro and in vivo. *J. Dairy Res.*, 1984, **4**, 513-523.

ALMEIDA R.A., MATTHEWS K.R., CIFRIAN E., GUIDRY A.J., OLIVER S.P. *Staphylococcus aureus* invasion of bovine mammary epithelial cells. *J. Dairy sci.*, 1996, **79**, 1021-1026.

ANDERSON J.C., CHANDLER R.L. Experimental Staphylococcal mastitis in the mouse. Histological, ultrastructural and bacteriological changes caused by a virulent strain of *Staphylococcus aureus*. *J. Comp. Pathol.*, 1975, **85**, 499-510.

ATALLA H., GYLES C., JACOB C.L., MOISAN H., MALOUIN F., MALLARD B. Characterization of a *Staphylococcus aureus* small colony variant (SCV) associated with persistent bovine mastitis. *Foodborne Pathog Dis.*, 2008, **5**, 785-799.

BANNERMAN T.L., HANCOCK G.A., TENOVER F.C., MILLER J.M. Pulsed-field gelelectrophoresis as a replacement for bacteriophage typing of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, 1995, **33**, 551-555.

ENRIGHT M.C., SPRATT B.G. Multilocus sequence typing. *Trends Microbiol.*, 1999, **7**, 482-487.

EL-SAFORY N.S., FAZARY A.E., LEE C.K. Hyaluronidases, a group of glycosidases:

Current and future perspectives. *Carbohydr Polymers.*, 2010, **81**, 165-181.

BARBU E.M., GANESH V.K., GURUSIDDAPPA S., MACKENZIE R C., FOSTER T.J., SUDHOF T.C., HOOK M. Beta-Neurexin is a ligand for the *Staphylococcus aureus*

MSCRAMM SdrC. *PLoS pathog.*, 2010, **6**, e1000726.

DINGES M., ORWIN P., SCHLIEVERT P. Exotoxines of *Staphylococcus aureus*. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000, **13**, 16-34.

POUTREL B. Prevention vaccinale des mammites à coliformes et staphylocoques. Supplément technique, *Dépêche Vétérinaire*. 2014, **136**, 31-32.

SCHUKKEN YH, BRONZO V, LOCATELLI C, POLLERA C, ROTA N, CASULA A, et al. Efficacy of vaccination on *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci intramammary infection dynamics in 2 dairy herds. *Journal of Dairy Science*. 2014, **97**, 5250-5264.

MARCH R, PRENAFETA A, NOGUERA M, GUIX R, FOIX A. Efficacy evaluation of a new vaccine against bovine mastitis. Field trial results.. NMC 49th Annual Meeting Proceedings., Albuquerque. 31 janvier au 3 février 2010.

SERIEYS F. Suivi de l'utilisation en élevage d'un vaccin contre les mammites (Starvac, Hippra). *Bulletin des GTV*. 2011, **59**, 89-100

MIDDLETON JR, LUBY CD, ADAMS SD. Efficacy of vaccination against staphylococcal mastitis: a review and new data. *Veterinary Microbiology*. 2009, **134**, 192-198.

WILSON DJ, GROHN YT, BENNET J, GONZALEZ RN, SCHUKKEN YH, SPATZ J. Comparison of J5 vaccinates and controls for incidence, etiologic agent, clinical severity, and survival in the herd following naturally occurring cases of clinical mastitis. *Journal of Dairy Science*. 2007, **90**, 4282-4288.

SCHMITT-VAN DE LEEMPUT E, CALLERY B, GENEST M et al. Compte rendu d'essais multifocaux de mise en place du vaccin « Starvac » selon un nouveau protocole. Journées Nationales des G.T.V., Nantes. 23 au 25 mai 2012, 749-754.

DUREL L, GUYOT H, THERON L. Vade-mecum des mammites bovines. 2011. Editions Med'Com, Paris, France. 270 p.

ROBERSON JR, WARNICK LD, MOORE G. Mild to moderate clinical mastitis: efficacy of intramammary amoxicillin, frequent milk-out, a combined intramammary amoxicillin, and frequent milk-out treatment versus no treatment. *J. Dairy Sci.* 2004, **87**, 583-592.

LE PAGE P, BOSQUET G, THERON L, LABBE J-F, FREDERICI-MATHIEU C, TISSERAND S, et al. Traitement et prévention des mammites bovines : actualités. Supplément technique, *Dépêche Vétérinaire*. 2014, **136**, 39 p.

VANGROENWEGHE F, DUCHATEAU L, BOUTET P, LEKEUX P, RAINARD P, PAAPE MJ, et al. Effect of carprofen treatment following experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in primiparous cows. *Journal of Dairy Science*. 2005, **88**, 2361-2376.

MCDOUGALL S, BRYAN MA, TIDDY RM. Effect of treatment with the nonsteroidal anti-inflammatory meloxicam on milk production, somatic cell count, probability of retreatment, and culling of dairy cows with mild clinical mastitis. *Journal of Dairy Science*. 2009a, **92**, 4421-4431.

BOSQUET G, FAROULT B, LABBE J-F, LE PAGE P, SERIEYS F. Référentiel Vétérinaire 2013 pour le traitement des mammites bovines. 2013. SNGTV, Paris, France. 100 p.

SUOJALA L, SIMOJOKI H, MUSTONEN K, KAARTINEN L, PYORALA S. Efficacy of enrofloxacin in the treatment of naturally occurring acute clinical *Escherichia coli* mastitis. *Journal of Dairy Science*. 2010, **93**, 1960-1969.

LAGO A, GODDEN SM, BEY R, RUEGG PL, LESLIE K. The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: I. Effects on antibiotic use, milk withholding time, and short-term clinical and bacteriological outcomes. *Journal of Dairy Science*. 2011A, **94**, 4441-4456.

LAGO A, GODDEN SM, BEY R, RUEGG PL, LESLIE K. The selective treatment of clinical mastitis based on on-farm culture results: II. Effects on lactation performance, including clinical mastitis recurrence, somatic cell count, milk production, and cow survival. *Journal of Dairy Science*. 2011B, **94**, 4457-4467.

MCDUGALL S, PARKER KI, HEUER C, COMPTON CWR. A review of prevention and control of heifer mastitis via non-antibiotic strategies. *Vet. Microbiol.* 2009b, **134**, 177-185.

GUERIN-FAUBLEE V, VIALARD J. L'antibiogramme : méthodologie, intérêt et limite comme aide au choix de l'antibiotique dans le traitement des mammites. Journées Nationales des G.T.V., Nantes 2003 : 303-313.

SERIEYS F. Antibiogramme et traitement des mammites. *Bulletin des G.T.V.*, 2006, **33** : 32-35.

VAN DE LEEMPUT E. Analyse bactériologique du lait. Conférence organisée par le laboratoire Pfizer pour les vétérinaires en exercice, Nantes, Mai 2007.

SERIEYS F. Le traitement ciblé des mammites : enjeux et faisabilité. *Le Point Vétérinaire*, 2004, **35**(246) : 54-59.

GUERIN-FAUBLEE V, CARRET G. L'antibiogramme : principes, méthodologie, intérêts et limite. Journées Nationales des G.T.V., Nantes 1999 : 5-13.

HOUFFSCHMITT P. Lait de mammité : recul sur les analyses bactériologiques après congélation en élevage. Journées Nationales des G.T.V., Tours 2004 : 823-825.

LAFONT JP, MARTEL JL, MAILLARD R, CHASLUS-DANCLA E, PUYT JD, LAVAL A, et al. Antibiothérapie bovine. Acquis et consensus. Conférences organisées par le laboratoire Pfizer Santé Animale. Ed. Du Point Vétérinaire, 2002 : 318 p.

DUREL L, FAROULT B, LEPOUTRE D, BROUILLET P, LE PAGE Ph. Mammites des bovins (cliniques et subcliniques). Démarches diagnostiques et thérapeutiques. *La Dépêche Technique. Supplément technique 87* à la *Dépêche Vétérinaire* du 20 Décembre 2003 au 2 Janvier 2004. 39 p.

BOSQUET G. L'analyse lors d'une flambée de mammites cliniques : une étape indispensable riche d'enseignement. Journées Nationales G.T.V., Tours 2004 : 771-778.

POUTREL B. Le diagnostic des mammites pour et par le vétérinaire praticien, intérêt et limites. Journées Nationales des G.T.V., Tours 2004 : 805-810.

GUERIN-FAUBLEE V; Antibiothérapie en élevage : la réponse à l'antibiogramme est elle

fiable ? Le Point Vétérinaire 2006, **37**(262) : 8-9.

DUREL L, FAROULT B, LEPOUTRE D, BROUILLET P, LE PAGE Ph. Mammites des bovins (cliniques et subcliniques). Demarches diagnostiques et therapeutiques. La Dépêche Technique. Supplement technique **87** a la Depeche Veterinaire du 20 Decembre 2003 au 2 Janvier 2004. 39 p.

BASTIEN-CERET J, DUREL L, LEISEING E. Apport de la methodologie de la conference deconsensus sur le theme du traitement et de la prevention medicale des mammites : de l'idee au projet, exemples d'application. Journées Nationales des G.T.V., Tours 2004 : 63-69.

VANDAELE E. Premiere quinolone injectable contre les mammites bovines. Le PointVétérinaire, **35**(247) : 14-15.

BLAINS S. Interets et techniques de l'identification bacterienne des germes de mammitesau cabinet veterinaire. Journées Nationales des G.T.V., Tours 2004 : 811-820.

BRADLEY A, GREEN MJ.A study of the incidence and significiance of intramammary enterobacterial infections acquired during the dry period. Journal of Dairy Science, 2000, **83** :1957-1965.

LE GRAND D, ARCANGIOLI MA, GIRAUD N, POUMARAT F, BEZILLE, BERGONIER D.Conduite a tenir face a des mammites a mycoplasmes. Le Point Vétérinaire 2004, **35**(245) :34-37.

SERIEYS F. Le tarissement des vaches laitieres. Ed.France Agricole, 1997 : 224p.

FAROULT B, LEPAGE P. Quels prelevements de lait pour le diagnostic bacteriologique desmammites bovines. Bulletin des G.T.V., 2006, **33** : 24-30.

GICQUEL-BRUNEAU M, SERIEYS F. Le test a la nitrocefine. Pour la production de s-lactamase par Staphylococcus aureus. Un outil pour le ciblage du traitement des mammites.Bulletin des G.T.V., 2006, **33** : 41

EICHER R. Gestion des elevages atteints de mammite a Staphylococcus aureus.Journées Nationales G.T.V., Nantes 2007 : 777-781.

WATTS J.L., SALMON S.A. Activity of antimicrobial agents against strains of Staphylococcus aureus isolated from bovine intramammary infections that produce s-lactamase.Journal of Dairy Sciences,1999, **80** : 788-791.