

UNIVERSITE BLIDA-1

Institut des Sciences Vétérinaires

MEMOIRE DE MAGISTER

en sciences vétérinaires

Spécialité : Microbiologie médicale des maladies zoonotiques

**TRAITEMENT DES MAMMITES CHEZ LA BREBIS PAR
DES FORMULES CONVENTIONNELLE ET
ALTERNATIVE APRES INDUCTION PAR
STAPHYLOCOCCUS AUREUS : ETUDE COMPARATIVE**

Par

MOSTEFA GHALLAL

Devant le jury composé de :

A. BERBERE	Professeur, Université. Blida 1	Président
M. BACHIR-PACHA	Professeur, Université. Blida 1	Examineur
N. SAHRAOUI	M.C. (A), Université. Blida 1	Examinatrice
L. BOUKRAA	Professeur, Université. Tiaret	Promoteur

Blida, juin 2016

RESUME

Le traitement des mammites par des antibiotiques a plusieurs inconvénients comme l'émergence de souches bactériennes antibiorésistantes.

Pour évaluer la possibilité d'utiliser l'association du miel et de l'amidon *in vivo* comme traitement antibactérien efficace des mammites cliniques et d'en établir une comparaison entre l'efficacité de ce traitement alternatif (TA) et un traitement conventionnel (TC) classique, on a induit une mammite à *Staphylococcus aureus* chez 8 brebis allaitantes de race Rumbi.

7 brebis ont présenté des mammites aiguës et 1 brebis a eu une mammite suraiguë et est sombrée en état de choc, elle a été écartée de l'expérimentation. Les brebis sont ensuite traitées, un quartier par un TC (Amoxicilline/acide clavulanique) et l'autre quartier par un TA (miel/amidon).

Les deux traitements conventionnel et alternatif ont donné des résultats satisfaisants, mais le traitement antibiotique a eu légèrement le dessus sur la formule alternative. En effet, l'appréciation de l'efficacité des deux traitements a révélé un taux de guérison de 100 % des quartiers traités par le traitement conventionnel et un taux de guérison de 86 % des quartiers traités par le traitement alternatif.

Cependant, l'amélioration clinique et zootechnique des quartiers traités par le traitement alternatif était plus satisfaisante et plus rapide que celle des quartiers traités par l'antibiotique.

En conclusion, la formule conventionnelle l'emporte sur la formule alternative, mais étant donné que la première a beaucoup d'impacts sur la santé humaine et la deuxième n'en a pratiquement pas, cette dernière pourrait être une thérapie intéressante alternative à l'antibiothérapie pour la thérapeutique des mammites cliniques des brebis.

Mots clés : mammite, brebis, *Staphylococcus aureus*, lait mammiteux, antibiotique, miel, amidon.

ABSTRACT

The treatment of mastitis by antibiotics has plenty of inconveniences, such as the emergence of antibioresistant bacterial strains.

To assess the possibility to use the association of honey and starch *in vivo* as an effective antibacterial treatment of clinical mastitis and to establish a comparison of the effectiveness of this alternative treatment (AT) with a classic conventional treatment (CT) in the therapy of clinical mastitis, we have induced mastitis with *Staphylococcus aureus* in 8 lactating ewes of Rumbi breed free from all mastitis.

7 ewes showed an acute mastitis and 1 ewe showed hyperacute mastitis and has sunk in shock, so it was ruled out of the experiment. Ewes were then treated, one teat with a CT (Amoxicillin/clavulanic acid) and the other one with an AT (honey/starch).

The tow treatments have given satisfactory results, but the antibiotic had slightly got the upper hand. Indeed, assessment of the effectiveness of the two treatments showed a healing rate of 100 % of teats treated with conventional treatment and a healing rate of 86 % of teats treated by alternative treatment.

However, clinical and zootechnic improvement of teats treated by the alternative treatment was more satisfactory and faster than teats treated with the antibiotic.

In conclusion, the conventional formula outweighs the alternative formula, but since the first has many impacts on human health and the second has virtually not, this latter could be an interesting alternative therapy to antibiotics for the treatment of clinical mastitis in sheep.

Keywords : mastitis, ewe, *Staphylococcus aureus*, mastitis milk, antibiotic, honey, starch.

ملخص

إن علاج التهاب الضرع بالمضادات الحيوية له مساوى عديدة مثل بروز سلالات بكتيرية مقاومة للمضادات الحيوية.

لتقييم إمكانية استخدام العسل و النشاء في الجسم الحي كعلاج مضاد للبكتيريا فعال في التهابات الضرع السريرية ولمقارنة فعالية هذا العلاج البديل وعلاج تقليدي كلاسيكي، قمنا بإحداث التهاب الضرع عن طريق المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* عند ثمانى نعاج مرضعات من سلالة الرمبي سالمة من أي التهاب ضرع.

7 نعاج تعرضت لالتهاب الضرع الحاد، ونعجة واحدة (1) تعرضت لالتهاب الضرع فوق الحاد ووقعت في حالة غيبوبة، ما أدى إلى سحبها من التجربة. ثم قمنا بعلاج النعاج، حلمة واحدة بالصيغة التقليدية (أموكسيسيلين/حمض الكلافولانيك) والحلمة الأخرى بالصيغة البديلة (العسل/النشاء).

أعطى العلاجان التقليدي والبديل نتائج مرضية، ولكن العلاج بالمضاد الحيوي كان أفضل بقليل من العلاج بالصيغة البديلة. بالفعل، أظهر التقييم السريري، البكتيريولوجي والحيوان-تقني لفعالية العلاجين معدل شفاء 100 % للحلمات المعالجة بالصيغة التقليدية ومعدل شفاء 86 % للحلمات المعالجة بالصيغة البديلة.

إلا أن التحسن السريري والحيوان-تقني للحلمات المعالجة بالصيغة البديلة كان مذهلا أكثر وأسرع منه في الحلمات المعالجة بالمضاد الحيوي.

نستنتج أن الصيغة التقليدية تفوقت نوعا ما على الصيغة البديلة، ولكن بما أن للأولى العديد من التأثيرات الجانبية على صحة الإنسان والثانية ليس لها أي تأثير نظريا، فإن هذه الأخيرة يمكن أن تشكل بديلا ذا أهمية قصوى عن المضادات الحيوية في علاج التهابات الضرع عند الأغنام.

الكلمات المفتاحية : التهاب الضرع، نعجة، مكورات عنقودية ذهبية، حليب ناتج عن إتهاب الضرع، مضاد حيوي، عسل، نشاء.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent avant tout à Allah de m'avoir tout donné pour réaliser ce modeste travail.

Je remercie tout d'abord Dr BOUKRAA L. qui a accordé la direction de mon mémoire, ainsi les membres de jury : Dr BACHIR-PACHA M., Dr SAHRAOUI N. et Dr BERBERE, qui vont consacrer une partie de leur précieux temps pour lire cet ouvrage.

Merci infiniment à mes très chers amis, Dr AMRANE M. et Dr TAHRI F. pour avoir toujours été à mes côtés.

Je tiens à remercier Dr HAMMOUDI S.M. de m'avoir aidé à lancer ma recherche et FIDMA L. mon élève adoré, pour la qualité de leur aide et leur enthousiasme.

Je remercie également mes collègues qui ont collaboré de près ou de loin à réaliser ce travail : MORSLI A., BENBALKACEM I., ABDALLAH F., AISSAT S., BOUKENNAOUI N., KAABOUB L. et MANSEUR H., ainsi tous ceux qui m'ont prodigué leur conseils,

Qu'ils trouvent ici l'expression de mon affection et ma profonde reconnaissance.

Vif merci à toute ma famille et tout particulièrement mes très chers parents qui m'ont beaucoup soutenu.

DEDICACES

Je dédie ce mémoire à la personne qui m'a donné la vie, source d'inspiration et symbole d'endurance, ma très chère mère FATIMA.

A mon très cher père MOHAMED, symbole de sagesse.

A mes frangines SAMIRA, NADIA et YOUSRA, mes frangins HAMZA et YASSINE, mes neveux ABDENNOUR, FAKHREDDINE, FIRAS, YASSIR et OMAR, mes nièces AIA et INES.

A la mémoire de ma grand-mère, paix à son âme, qu'Allah l'accueille dans son vaste paradis.

A ma chère tante ZOHRA, et ses filles HAYAT et KAOUTHAR ASMAA surtout.

A la personne qui occupe une bonne partie de mon cœur OMNIA, symbole de tendresse et de piété.

A mon très adorable ami HAMZA qui m'inspire l'amour et la force.

A mon frère et mon cousin et mon ami NABIL, sa mère GHANIA, son père DAHMANE et sa sœur WAHIDA.

A toute ma famille : ma grand-mère, mes tantes et leurs maris, mon oncle et sa femme, mes cousins et mes cousines.

Dédicace spéciale à la famille AMRANE : mon ami et mon frère et mon petit papa MOHAMED symbole de patience et de persévérance qui me donne l'envie à vivre et à tenir le coup, ma merveilleuse sœur et petite maman DRIFA, leurs enfants et mes petits frères bien-aimés AYMAN, AKRAM, TAHAR et le petit nounours YOUNES.

Dédicace chaleureuse à ma collègue et sœur FOUZIA, symbole de sympathie.

A tous mes amis et mes collègues que j'aime beaucoup, particulièrement : BESSADET, KARIM, MUSTAPHA, AMIROUCHE, MANSOUR, BILAL, GHAZEL, OMAR, SAID et AZZEDDINE ...

TABLE DES MATIERES

RESUME

REMERCIEMENTS

DEDICACES

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

INTRODUCTION	13
CHAPITRE 1. ANATOMIE, HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE DE LA BREBIS	16
1.1. Anatomie de la glande mammaire des brebis.....	16
1.1.1. Nombre et situation.....	16
1.1.2. Conformation	17
1.1.3. Structure	18
1.1.4. Irrigation et innervation des mamelles	22
1.1.5. Particularités spécifiques des mamelles de la brebis.....	25
1.2. Histologie de la glande mammaire des brebis	29
1.2.1. Peau	29
1.2.2. Appareil suspenseur	30
1.2.3. Parenchyme mammaire.....	30
1.2.4. Voies d'excrétion ou canaux galactophores	35

1.3. Physiologie de la glande mammaire des brebis	37
1.3.1. Lactation	37
1.3.2. Développement de la glande mammaire des brebis.....	43
CHAPITRE 2. ETUDE DES MAMMITES OVINES	66
2.1. Définition des mammites	66
2.2. Etiologie, épidémiologie et contrôle	66
2.2.1. Aspects descriptifs.....	66
2.2.2. Aspects analytiques.....	71
2.2.3. Aspects opérationnels	79
2.3. Classification des mammites	101
2.3.1. Classification des mammites selon les germes en cause.....	101
2.3.2. Classification des mammites selon la symptomatologie	102
2.4. Importance des mammites	111
2.4.1. Importance économique	111
2.4.2. Importance sanitaire	113
2.5. Traitement alternatif des mammites.....	120
2.5.1. Argilothérapie.....	121
2.5.2. Homéopathie	122
2.5.3. Phytothérapie.....	123
2.5.4. Oxygénothérapie	127
2.5.5. Apithérapie (miel).....	127

2.5.6. Autres	141
CHAPITRE 3. ETUDE EXPERIMENTALE	143
3.1. Matériels et méthodes	143
3.1.1. Description des animaux de l'expérimentation	143
3.1.2. Déroulement de l'expérimentation	143
3.1.2.1. Identification des brebis	143
3.1.2.2. Diagnostic de mammites.....	144
3.1.2.3. Induction de mammite	147
3.1.2.4. Confirmation de la mammite staphylococcique.....	148
3.1.2.5. Traitement de la mammite staphylococcique.....	152
3.1.2.5.1. Traitement des quartiers droits par une formule conventionnelle	152
3.1.2.5.2. Traitement des quartiers gauches par une formule alternative	154
3.1.2.6. Evaluation <i>in vitro</i> des préparations conventionnelle et alternative....	155
3.1.2.6.1. CMI du traitement conventionnel	155
3.1.2.6.2. CMI du traitement alternatif.....	156
3.2. Résultats.....	157
3.2.1. Appréciation de l'efficacité des traitements conventionnel et alternatif	157
3.2.1.1. Appréciation clinique.....	157
3.2.1.2. Appréciation zootechnique	166
3.2.1.3. Appréciation bactériologique.....	168
3.2.1.4. Appréciation cellulaire.....	170

3.2.2. Utilisation des critères de guérison des mammites cliniques	172
3.2.2.1. Guérisons clinique et cellulaire	172
3.2.2.2. Guérison bactériologique	173
3.3. Discussion	173
3.3.1. Appréciation de l'efficacité des traitements conventionnel et alternatif	173
3.3.1.1. Appréciation clinique.....	173
3.3.1.2. Appréciation zootechnique.....	174
3.3.1.3. Appréciation bactériologique.....	175
3.3.1.4. Appréciation cellulaire.....	183
3.3.2. Utilisation des critères de guérison des mammites cliniques	184
3.3.2.1. Guérisons clinique et cellulaire	184
3.3.2.2. Guérison bactériologique	185
3.3.3. Comparaison entre l'efficacité du traitement conventionnel et traitement alternatif.....	185
CONCLUSION.....	189
RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES	191
APPENDICES	194
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	197

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Figure 2.1. Diagramme présentant le coût des mammites (d'après WATSON et BUSWELL, 1984)	112
Figure 3.1. Identification des brebis.....	144
Figure 3.2. Désinfection du trayon.....	146
Figure 3.3. Prélèvement du lait.....	147
Figure 3.4. Induction de mammite staphylococcique.....	148
Figure 3.5. Ensemencements des prélèvements du lait.....	151
Figure 3.6. Antibiogramme de <i>Staphylococcus aureus</i>	152
Figure 3.7. Vidange du quartier avant application du traitement.....	154
Figure 3.8. Application du traitement alternatif	155
Figure 3.9. CMI de la formule alternative.....	156
Figure 3.10 : Evolution du taux de morbidité après le traitement.....	166
Figure 3.11 : Evolution du taux d'animaux ayant une diminution de la production laitière.....	168
Figure 3.12 : Evolution du taux d'animaux positifs à la bactériologie.....	170
Figure 3.13 : Evolution du taux d'animaux positifs au CMT	172

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 2.1. Prévalence et étiologie des mammites subcliniques de la brebis laitière	74
Tableau 2.2. Orientation thérapeutique en fonction de l'ancienneté de l'infection	84
Tableau 2.3. Voies d'administration des antibiotiques mammaires : avantages et inconvénients.....	85
Tableau 2.4. Pronostic de curabilité des mammites subcliniques par un traitement en lactation	92
Tableau 2.5. CMI des miels (% v/v sur gélose agar) sur des souches bactériennes responsables de mammites chez les bovins	138
Tableau 3.1. Caractères de la sécrétion laitière et consistance de la mamelle après induction de mammite par <i>Staphylococcus aureus</i>	150
Tableau 3.2. Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 1 ^{er} jour après la mise en route des traitements	158
Tableau 3.3. Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 2 ^{ème} jour après la mise en route des traitements.....	159
Tableau 3.4. Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 3 ^{ème} jour après la mise en route des traitements.....	161
Tableau 3.5. Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 4 ^{ème} jour après la mise en route des traitements.....	162
Tableau 3.6. Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 5 ^{ème} jour après la mise en route des traitements.....	163
Tableau 3.7. Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 6 ^{ème} jour après la mise en route des traitements.....	164
Tableau 3.8. Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 7 ^{ème} jour après la mise en route des traitements.....	165

Tableau 3.9. Evolution bactériologique de la mammite staphylococcique après la mise en route des traitements conventionnel et alternatif.....	169
Tableau 3.10. Evolution cellulaire de la mammite staphylococcique après la mise en route des traitements conventionnel et alternatif	171
Tableau 3.11. Critères objectifs d'efficacité des traitements de mammite clinique..	185

INTRODUCTION

La glande mammaire fait depuis longtemps l'objet de nombreuses études fondamentales et appliquées chez les différentes espèces [1].

Les principales contraintes à l'intensification de la production ovine sont liées à la mauvaise gestion des élevages et à la non-maîtrise des paramètres de la reproduction [2].

En effet, les performances laitières élevées des brebis assurent une production importante d'agneaux surtout dans les élevages intensifs [3].

Mais les filières ovines sont contrariées par certaines pathologies dont les mammites constituent les pathologies majeures et parmi les plus importantes en élevages. En effet, ce sont les maladies les plus fréquentes, les plus pénalisantes et les plus coûteuses [4] ; [5] ; [6] ; [7].

Dans ce contexte, la maîtrise des mammites et de la qualité hygiénique du lait constitue un des enjeux majeurs de ces filières [9].

Pour toutes ces raisons, le contrôle et le traitement de la mammite dans les troupeaux laitiers revêt une très grande importance [5].

En traitant les mammites, les antibiotiques sont administrés aux animaux par différentes voies. Théoriquement, toutes ces voies d'administration peuvent entraîner l'accumulation de résidus dans les aliments d'origine animale comme le lait. La contamination du lait par les résidus peut être considérée comme la conséquence du traitement des infections intramammaires. La présence des résidus d'antibiotiques dans le lait cru devient une source de préoccupation majeure, car ils présentent des risques pour la santé publique en raison des réactions allergiques qui peuvent leur être associées, de leur pouvoir cancérigène et de l'augmentation de la résistance aux antibiotiques en médecine humaine. Les résidus d'antibiotiques pourraient également contrarier la transformation du lait, ils influencent défavorablement à l'aptitude du lait à sa

transformation et la qualité des produits laitiers dérivés. De ce fait, l'industrie subit un préjudice [4].

Les critères caractérisant une préparation intramammaire en lactation sont souvent contradictoires entre eux. Par exemple, l'efficacité est en partie liée à la concentration en principe actif dans la mamelle, ce qui implique généralement une dose importante mais a contrario peut entraîner un délai d'attente long [8]. Les traitements nécessitent des délais d'attente synonymes de dépréciation financière [7].

Des produits naturels gagnent actuellement l'intérêt dans le domaine médical, et l'émergence des souches bactériennes antibiorésistantes a déconcerté l'utilisation courante des antibiotiques (traitements conventionnels), conduisant à la reconsidération des remèdes antérieurs (traitements alternatifs). Grâce à l'absence de délai d'attente, ces derniers limitent donc la perte économique due à une mammite [10] ; [11].

Plusieurs composés antibactériens naturels ont été testés *in vitro*, dont les produits de la ruche [12]. Le miel a toujours été utilisé comme remède à de nombreux maux. Quelques usages empiriques ont traversé le temps comme le fait de prendre une cuillère de miel lorsque la gorge se fait douloureuse, mais les autres sont tombés dans l'oubli. Partant de constatations cliniques impressionnantes, des chercheurs de toutes les parties du globe travaillent afin de démontrer scientifiquement les atouts du miel [13].

Il n'y a pas une grande possibilité d'utiliser le miel comme un agent antibactérien systémique à cause de la faible concentration qui pourrait résulter une fois dilué par le volume total du corps fluide : il est probable que le miel soit plus efficace dans le traitement des infections localisées où une forte concentration peut raisonnablement être atteinte. Un seul type d'infection dans laquelle une concentration forte localisée pourrait être atteinte est la mammite [14].

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est d'évaluer la possibilité d'utiliser l'association du miel et de l'amidon *in vivo* comme traitement antibactérien efficace des mammites cliniques et d'en établir une comparaison

entre l'efficacité de ce traitement alternatif et un traitement conventionnel classique.

CHAPITRE 1

ANATOMIE, HISTOLOGIE ET PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE MAMMAIRE DE LA BREBIS

1.1. Anatomie de la glande mammaire des brebis :

Les mamelles (Mammæ) sont des glandes cutanées, sudoripares modifiées, spécialisées dont la fonction est de sécréter le lait. Elles sont constituées d'un tissu épithélial tubulo-alvéolaire d'origine ectodermique et d'un stroma d'origine endodermique. Ce sont des glandes à sécrétion externe ; elles sont positionnées de façon symétrique sur la partie ventrale du corps des mammifères et constituent la plus remarquable caractéristique des mammifères [15] ; [16] ; [17].

Présentes dans les deux sexes chez l'embryon, elles restent rudimentaires, voire disparaissent chez le mâle. Chez la femelle au contraire, leur évolution est étroitement liée à celle de l'appareil génital ; elles acquièrent un développement considérable représentant le caractère sexuel secondaire le plus typique [16] ; [17]. A peine ébauchées pendant la jeunesse, elles se développent rapidement à l'âge de la puberté, prennent tout leur volume à la fin de la gestation et présentent leur maximum d'activité après la naissance des jeunes. Elles se tarissent et reviennent ensuite sur elles-mêmes quand la période d'allaitement est terminée [16].

En assurant la première subsistance du nouveau-né, la fonction de lactation complète celle de reproduction. C'est pourquoi les mamelles, qui en sont le support, sont étudiées et décrites à la suite de l'appareil génital bien qu'elles soient en fait des dépendances de la peau [16].

1.1.1. Nombre et situation :

Les mamelles se développent de façon symétrique, c'est-à-dire par paires. Elles présentent une morphologie très variable suivant les espèces. Le nombre de paires, variable le long de cordons mammaires d'une espèce à

l'autre, est en rapport approximatif avec le nombre de jeunes que la femelle peut mettre au monde dans chaque portée. Chaque glande est indépendante et peut allaiter un ou plusieurs petits [15].

1.1.2. Conformation :

Indépendamment des variations individuelles, toujours importantes, les mamelles présentent, selon les espèces, d'importantes différences spécifiques de conformation. La mamelle montre la conformation fondamentale : une masse arrondie, hémisphérique, surbaissée ou allongée ; elle est constituée par le parenchyme glandulaire complété par une trame conjonctivo-élastique et du tissu adipeux, le tout maintenu par des enveloppes sous-cutanées et la peau : c'est le corps de la mamelle (*Corpus mammæ*). Sa partie la plus saillante porte un prolongement cylindroïde : la papille de la mamelle (*Papilla mammæ*). Ce relief, sur lequel s'adapte la bouche du jeune lors de la tétée, contient un ou plusieurs conduits papillaires qui collectent le lait et s'ouvrent à son extrémité libre par autant d'orifices ou d'ostiums papillaires (*Ostia papillaria*). Il y a ainsi toujours des ostiums multiples sur les mamelles de type éversé et un seul ou deux quand la mamelle est de type prolifératif [16].

Chez les ongulés, dont le corps est plus nettement aplati d'un côté à l'autre, les mamelles droites et gauches s'adossent sur le plan médian et leur limite n'est plus marquée en surface que par une dépression longitudinale et médiane plus ou moins large et profonde : le sillon intermammaire (*Sulcus intermammarius*). Les corps des mamelles sont alors un peu comprimés d'un côté à l'autre et leur face médiale, planiforme, répond à un septum conjonctivo-élastique qui la sépare de la glande opposée. Chacune des mamelles conserve évidemment sa propre papille, encore qualifiée de trayon chez les ruminants, chez lesquels, les mamelles, particulièrement volumineuses, forment sous les régions inguinales et pré-pubiennes une masse bilobée qualifiée de pis (*Uber*) [16].

On notera enfin que la conformation de glande mammaire (la taille relative et la longueur) varie en fonction de l'état fonctionnel (l'état physiologique) de la glande. Pendant la lactation, les corps des mamelles sont

bien plus volumineux : leur poids peut plus que doubler, voire tripler. Leur peau est tendue, les veines sous-cutanées plus apparentes et la papille de chaque mamelle plus saillante, allongée et comme turgescente. Celle-ci est au contraire plus ou moins flasque et courte dans les périodes de tarissement [16] ; [18].

1.1.3. Structure :

Quelque soit leur nombre et leur disposition, les mamelles sont toujours complètement distinctes, c.à.d. anatomiquement indépendantes d'un côté à l'autre. La séparation des glandes est marquée par un septum résultant de l'union des appareils suspenseurs des glandes des deux côtés [16].

La structure de chaque mamelle comporte une enveloppe conjonctivo-élastique constituant l'appareil suspenseur et un parenchyme associant une charpente conjonctive au tissu glandulaire et du tissu adipeux, le tout est entouré par la peau [16].

1.1.3.1. Tégument :

La peau qui revêt les mamelles ressemble plus ou moins à celle du scrotum. Elle est fine, souple, adhérente à l'enveloppe fibro-élastique (qui équivaut à un dartos). Elle est pourvue de poils très fins sur tout le corps ou se montre à peu près glabre. Quant à la papille proprement dite, sa peau est particulièrement mince et adhérente. Elle est toujours presque glabre et possède quelques poils très fins et courts à son extrémité distale. Dans beaucoup d'espèces, on trouve à la base de la papille ou à son voisinage des poils plus longs [16].

1.1.3.2. Appareil de suspension :

L'appareil de suspension des mamelles (Apparatus suspensorius mammarum) est bien distinct. De chaque côté, il forme un sac conjonctivo-élastique qui enveloppe toute la glande [16].

On lui reconnaît une partie latérale et une partie médiale. La première, la plus mince, est formée des lames latérales (Laminæ laterales), clivables en lamelles dont certaines, dites lamelles de suspension (Lamellæ suspensoriæ),

s'attachent sur la paroi du tronc tandis que les autres se portent plus loin sous la peau et se continuent dans le fascia superficiel (Fascia superficialis) et se portent également dans le fascia superficiel du périnée [16]. Les lames médiales (Laminæ mediales) sont élastiques et beaucoup plus fortes que les lames latérales qui ne sont pas extensibles [19] ; [20]. Elles forment en s'adossant sur le plan médian avec celles du côté opposé le septum déjà signalé. Il comporte principalement des lamelles de suspension qui s'attachent à la ligne blanche et au tendon pré-pubien ; il est clivable en deux parties, droite et gauche, simplement accolées sur le plan médian [16].

1.1.3.3. Parenchyme mammaire :

C'est le constituant principal du corps de la mamelle. Lorsque celle-ci est au repos, il a sur les coupes une teinte gris jaunâtre, parfois rosée ou ambrée. Il est nettement cloisonné et divisé en petits grains glandulaires par un conjonctif abondant, souvent infiltré de graisse. Consistant et finement granuleux au toucher dans les périodes de repos, il devient moins ferme dans les périodes de sécrétion. Il est alors dépressible, de teinte claire, jaune pâle ou rosé. Il est en effet imprégné de lait, qui sourd à la pression sous forme d'un liquide épais et blanchâtre ou blanc jaunâtre [16].

1.1.3.4. Voies d'excrétion ou canaux galactophores :

Les voies d'excrétion du lait présentent une arborisation poussée mais ordonnée qui suit celle établie par la ramification du parenchyme. Chaque alvéole mammaire est drainé par un réseau de conduits (canaux et canalicules) excréteurs :

1.1.3.4.1. Conduit alvéolaire :

L'alvéole mammaire est appendu d'abord à un bref conduit alvéolaire (Ductus alveolaris lactifer).

1.1.3.4.2. Conduits intra-lobulaires :

Le conduit alvéolaire se continue à son tour par un conduit intra-lobulaire.

1.1.3.4.3. Conduits inter-lobulaires (conduits supra-lobulaires) :

Les conduits intra-lobulaires convergent en des conduits inter-lobulaires qui drainent les divers lobules.

1.1.3.4.4. Conduits inter-lobaires :

Les conduits inter-lobulaires convergent sur des conduits inter-lobaires qui s'abouchent à leur tour au niveau des conduits lactifères [16] ; [18] ; [18] ; [21].

1.1.3.4.5. Conduits lactifères :

A la sortie de chaque lobe, le collecteur qui reçoit les précédents constitue un conduit lactifère (Ductus lactifer) – anciennement « conduit galactophore » –, irrégulier et de calibre plus important [16]. Le parenchyme mammaire de la brebis donne issue à 15 ou 20 conduits lactifères principaux dont les plus larges sont latéraux [16] ; [20].

1.1.3.4.6. Sinus lactifère ou citerne de la glande :

Les conduits lactifères s'élargissent et présentent à la base de la papille une large dilatation anfractueuse : le sinus lactifère (Sinus lactifer) – anciennement « sinus galactophore » – qui semble jouer le rôle d'un réservoir d'attente pour le lait. Le sinus lactifère, relié à un ostium papillaire, est unique, en raison du mode particulier du développement que nous avons déjà décrit. Il n'est pas limité au corps même de la mamelle, mais s'étend en outre dans la plus grande partie du trayon. Il comporte en conséquence une partie glandulaire (Pars glandularis) et une partie papillaire (Pars papillaris) à la limite desquelles un repli annulaire existe chez les trois quarts des sujets. La partie glandulaire est vaste, très anfractueuse, et occupe toute la partie caudo-latérale de la moitié distale du pis, sinon plus. La partie papillaire, longue de 3 cm environ, ne communique avec l'extérieur que par le conduit papillaire (Ductus papillaris). La paroi de la partie papillaire est régulière, revêtue d'une muqueuse jaune pâle qui forme 4 ou 5 gros plis élevés atténués à la partie proximale à orientation dominante circulaire et de nombreuses et fines rides transversales effaçables par la distension, qui lui permettent de se prêter à la réplétion du

sinus et surtout à son allongement lors de la tétée. Un pli de cette sorte, particulièrement saillant et irrégulier forme la démarcation entre les parties glandulaire et papillaire du sinus lactifère [16]. Le sinus lactifère constitue la citerne de la glande. Chaque quartier possède une citerne. Cette structure est particulièrement nette chez la brebis qui possède des citernes volumineuses [22]. Le volume de la citerne varie d'une race à l'autre entraînant des capacités de stockage de lait variables et par conséquent des intervalles de traite variables. Dans la plupart des races de brebis laitières, 50-70 % du lait se trouve dans la citerne contre 30-50 % pour la fraction alvéolaire [23].

1.1.3.4.7. Papille :

Les conduits terminaux des voies d'excrétion du lait sont logés dans la papille de la mamelle. La papille est occupée sur presque toute sa longueur par la partie correspondante du sinus lactifère (partie papillaire). Le conduit papillaire prolonge la partie papillaire du sinus lactifère, il fait communiquer la papille avec l'extérieur et se termine par un orifice ou ostium papillaire. Il est unique et très court chez la brebis (6 à 10 mm de long). La propria qui porte l'épithélium du conduit papillaire possède des fibres musculaires lisses qui y forment souvent des faisceaux longitudinaux qui soulèvent plus ou moins le revêtement muqueux en plis longitudinaux nombreux, élevés et diversement marqués ; et elles concourent à rétracter la papille en dehors des périodes d'activité [16]. D'autres fibres plus externes, ont une disposition oblique ou irrégulière, qui devient sphinctérienne près de l'ostium papillaire, où elles sont en outre beaucoup plus nombreuses que près de la base de la papille. Ces faisceaux sont particulièrement développés, où ils constituent autour du conduit papillaire un véritable sphincter de la papille (*M. sphincter papillæ*) qui s'oppose à l'écoulement du lait entre les périodes de mulsion ou de tétée [16] ; [24]. Chez la brebis, ce sphincter est peu développé, sa fermeture est renforcée par du tissu élastique à l'extrémité du trayon [18].

La rosette de Fürstenberg peut être notée à la jonction de la citerne papillaire et le canal papillaire, elle est formée de replis muqueux [25] ; [20].

Le derme est pourvu d'un réseau dense de veinules et de lymphatiques. L'engorgement de celui-ci distend la papille et concourt avec la musculature lisse à une sorte d'érection de cet appendice lors de la tétée, qu'il facilite. Après cette dernière, l'évacuation du sang et le relâchement des myocytes rendent à la papille son aspect ridé et plus ou moins rétracté [16].

1.1.4. Irrigation et innervation des mamelles :

Les vaisseaux et nerfs des mamelles présentent des dispositions remarquables, en rapport avec le développement et le fonctionnement particulier de ces glandes. Le sang est amené en abondance par des artères de fort calibre ; en outre, son cours se trouve ralenti par la grande capacité du système de retour. Ces particularités sont liées aux nécessités de l'activité sécrétoire. On estime en effet que la production de chaque litre de lait nécessite le passage d'environ 400 litres de sang dans le réseau mammaire [16]. Le sang apporte l'oxygène, mais aussi tous les éléments nutritifs et toutes les informations indispensables à l'activité synthétique et métabolique des cellules épithéliales en cours de développement [26].

1.1.4.1. Développement :

A la puberté, la glande mammaire est composée d'amas de filets vasculaires enchevêtrés dont la taille et la complexité augmentent chez les jeunes adultes. Les capillaires se multiplient rapidement et se ramifient autour des adipocytes. La proximité des capillaires sanguins permet à la glande mammaire en début de cycle de recevoir les informations hormonales qui déclenchent son développement [26].

La vascularisation de la glande mammaire se met en place durant la première moitié de la gestation. Le nombre de vaisseaux sanguins augmente parallèlement à la croissance de la glande. Les ramifications se multiplient à partir de vaisseaux préexistants, l'extrémité d'un capillaire fusionne avec d'autres capillaires (anastomose), formant ainsi un réseau très étroit [26].

Durant la deuxième phase de la gestation et pendant la lactation, il ne semble plus y avoir de formation de nouveaux vaisseaux sanguins [26].

La vascularisation de la glande en lactation est spécialement dense et se renforce de façon considérable, elle est composée d'un réseau de capillaires très développés enveloppant les alvéoles sécrétoires en pleine croissance par des structures en « nid d'abeilles » ; façon à répondre aux besoins nécessaires à leur fonctionnement. Les plus gros vaisseaux sont très dilatés, et ressemblent à un endothélium « fenêtré ». Pendant l'involution, il se produit un remodelage important de tout le système vasculaire avec à la fois une vasoconstriction et une régression de tout le réseau capillaire [26].

1.1.4.2. Artères :

De chaque côté, en regard de l'emplacement qui correspond à la crête mammaire de l'embryon et donc de la chaîne des mamelles de l'adulte lorsque celle-ci est complète, se trouve une double arcade artérielle longitudinale étendue de l'artère axillaire à l'artère iliaque externe (ou à la fémorale, qui continue cette dernière). L'arcade profonde est constituée par l'artère thoracique interne et l'artère épigastrique crâniale, qui est l'une de ses terminales, ainsi que par l'artère épigastrique caudale, laquelle provient de l'iliaque externe, par l'intermédiaire du tronc pudendo-épigastrique. Les divisions des deux artères épigastriques s'anastomosent dans la paroi de l'abdomen et l'ensemble des vaisseaux précités entretient de multiples communications avec l'arcade superficielle. Celle-ci est constituée à sa partie crâniale par l'artère thoracique latérale – anciennement « thoracique externe » –, rameau de l'artère axillaire, et à sa partie caudale par l'artère épigastrique caudale superficielle – anciennement « sous-cutanée abdominale » –, émise par la honteuse externe [16].

Les artères du secteur correspondant deviennent prépondérantes. C'est ainsi que le tronc pudendo-épigastrique est particulièrement volumineux et l'artère honteuse externe presque entièrement destinée à la mamelle, ses terminales étant qualifiées d' « artères mammaires » [16].

Ces vaisseaux présentent des variations de volume liées à l'état fonctionnel de la glande, qu'ils sont en général flexueux, abondamment ramifiés et anastomosés entre eux de chaque côté mais fort peu d'un côté à l'autre.

Leurs divisions plongent dans les septums de la glande et se subdivisent avec eux. Elles aboutissent finalement aux lobules et s'y résolvent en un très dense réseau capillaire. Celui-ci se dispose autour des alvéoles comme dans les autres glandes en grappe. D'autres branches accompagnent en outre les conduits lactifères. Il existe toujours des rameaux particuliers destinés à chaque papille. Ils échangent à la base de celle-ci des anastomoses d'où procède un réseau pour le ou les sinus lactifères, puis envoient des divisions flexueuses jusqu'à l'extrémité de la papille, dont nous avons déjà souligné la richesse en réseaux vasculaires [16].

1.1.4.3. Veines :

Ces vaisseaux proviennent de réseaux capillaires satellites de ceux des artères. Mais ils sont plus volumineux que les artères correspondantes et plus abondamment anastomosés. Un véritable cercle veineux se constitue ainsi en général à la base de chaque papille et un autre, plus vaste mais moins régulier et souvent incomplet, à la base même de la mamelle. Les grands efférents sont collectés par des différents troncs. La voie de drainage principale sinon unique est la veine honteuse externe [16].

1.1.4.4. Lymphatiques :

La peau, les voies d'excrétion et le parenchyme proprement dit sont drainés par des réseaux différents mais inter-communicants [16].

Les lymphatiques cutanés constituent deux réseaux. Le plus superficiel, à mailles très fines, commence au voisinage même de l'épiderme par des culs-de-sac perpendiculaires à la surface. Ses efférents vont au second, à mailles beaucoup plus larges, situé à la limite profonde du derme. Beaucoup plus denses au niveau de la papille et autour de la base de celle-ci que sur le reste de l'organe, ces réseaux alimentent des collecteurs qui montent vers la base de la mamelle en recevant des affluents de l'appareil suspenseur [16].

Les lymphatiques des voies d'excrétion sont issus d'un réseau sous-muqueux et cheminent vers la base de la papille, où ils rejoignent ceux du

réseau profond de cette dernière, formant avec lui un système annulaire drainé par les collecteurs cutanés [16].

Quant aux lymphatiques du parenchyme, ils procèdent de réseaux intra-lobulaires discrets et d'autres péri-lobulaires, plus développés. Certains cheminent dans les septums conjonctifs et se portent vers la base de la papille. Ils y rejoignent le réseau annulaire pré-papillaire qui alimente les collecteurs sous-cutanés. D'autres se portent au contraire directement vers la base de la mamelle puis passent entre celle-ci et la paroi du tronc.

La lymphe est collectée vers les nœuds lymphatiques mammaires, qui sont les nœuds lymphatiques inguino-fémoraux de la femelle [16].

1.1.4.5. Nerfs :

Ils proviennent des rameaux cutanés latéraux et ventraux des nerfs ilio-hypogastrique, ilio-inguinal et génito-fémoral, qui reçoivent en outre par la région périnéale un rameau du nerf honteux [16].

Ces nerfs comportent surtout des fibres sensibles, auxquelles s'adjoignent des fibres sympathiques provenant des ganglions correspondants de la chaîne latéro-vertébrale par les rameaux communicants gris. La participation du système parasympathique n'est pas démontrée. Les faisceaux de fibres cheminent dans les septums et s'arborescent jusqu'autour des alvéoles. Les fibres sympathiques sont vasomotrices, alors que l'activité des lactocytes et des myo-épithéliocytes est contrôlée essentiellement par les hormones déjà mentionnées. Les fibres sensibles forment des plexus d'une richesse remarquable dans la papille. Elles y desservent en particulier de nombreux corpuscules tactiles encapsulés (« corpuscules de Meissner ») et non encapsulés (ménisques tactiles ou « de Merkel »). Elles ont un rôle important dans le déclenchement réflexe des sécrétions hormonales et de l'activité glandulaire lors de la tétée ou de la traite [16].

1.1.5. Particularités spécifiques des mamelles de la brebis :

La mamelle de la brebis est constituée par une seule paire de glandes ; c.à.d. deux glandes indépendantes, une de chaque côté. Lorsque le nombre de

paires est réduit, les mamelles se développent en général à une seule extrémité de la crête mammaire. Elles sont ainsi inguinales chez les ruminants. Largement adossées sur le plan médian, ces glandes forment un pis volumineux et pendant. Le sillon inter-mammaire est large, relativement peu profond chez les jeunes, plus net chez les sujets plus âgés. Un réseau de fibres conjonctives du stroma de la mamelle confère à celle-ci, attachée à des muscles peauciers, une structure sphérique chez les ruminants. Cependant, la forme du corps des mamelles varie beaucoup avec les races et les individus. Elle est globuleuse chez les jeunes, souvent piriforme chez l'adulte. Elle est plus élargie et moins détachées de l'abdomen, où la hauteur moyenne de la glande est de 15 à 16 cm (\pm 6 cm) [21] ; [16]. Les trayons sont simples et volumineux, longs de 4 à 5 cm, traversés par un seul canal de longueur moyenne de 2 à 2,5 cm et s'ouvrant par un seul orifice (ostium papillaire) [15]. Ils sont nettement plus courts en dehors des périodes de lactation. Ils sont dirigés un peu crânialement, plus ou moins nettement divergents et plus fréquemment coniques que chez la vache. Leur implantation est souvent subterminale, c'est-à-dire placée un peu sur le côté de l'organe, au point de leur donner parfois une orientation presque horizontale [16].

La peau de la mamelle est velue sur tout le corps de l'organe, mais la laine y occupe une répartition très variable avec les races. Elle couvre ainsi tout le pis chez les Mérinos alors qu'elle ne revêt que sa partie caudale dans la race d'Il de France ; dans d'autres races, le pis est dépourvu de laine, seulement couvert de poils fins et courts. Tandis que le trayon est toujours presque glabre, mais on trouve à son extrémité distale des poils courts et fins implantés par groupes de deux ou trois [16]. Les trayons surnuméraires, fréquents dans l'espèce ovine, sont habituellement petits et ne semblent pas avoir de tissu glandulaire indépendant comme chez les bovins [17].

Il existe un sinus inguinal cutané (Sinus inguinalis) de chaque côté de la base du pis. C'est une dépression large, profonde de 3 ou 4 cm et limitée crânialement par un épais repli de la peau. Le tégument qui le revêt est mince et dépourvu de laine [16] ; [17].

L'appareil suspenseur des mamelles est en proportion plus épais et un peu moins élastique chez les ovins que chez les bovins [19] ; [20]. Sa lame médiane est large et solide ; sa partie latérale, bien plus mince, est renforcée par une expansion jaunâtre issue de la tunique abdominale [16].

Chez les petits ruminants, le sang est fourni de chaque côté par l'artère honteuse externe, qui est de gros calibre (3 à 4 mm). A sa sortie de l'anneau inguinal superficiel, ce vaisseau est situé près de l'extrémité dorso-caudale de la glande, un peu crânialement aux nœuds lymphatiques mammaires. Il délègue vers le périnée un rameau basal caudal qui irrigue ces derniers et la partie dorso-caudale de la glande puis se continue par l'artère labiale ventrale. Il s'infléchit ensuite en direction ventro-crâniale et détache après quelques centimètres un rameau mammaire latéral (artère mammaire latérale) et un rameau mammaire médial (artère mammaire médiale). Le rameau mammaire latéral est le plus faible, il s'en sépare à angle aigu, décrit une courbe en direction ventro-crâniale et s'épuise par des rameaux variables dans la partie latérale de la glande. Ce rameau contribue à alimenter un réseau périsinusal et participe de façon inconstante à l'irrigation du trayon. L'artère honteuse externe se continue ensuite entre la mamelle et la paroi abdominale pour donner le rameau mammaire médial. Ce dernier délègue à la partie ventro-caudale de la glande un rameau assez fort : le rameau mammaire caudal qui provient parfois de la branche précédente, voire de la honteuse externe même. Il envoie ensuite des divisions variables à la partie médiale et crâniale de la mamelle, contribue à alimenter le réseau périsinusal et fournit en outre le plus souvent les artères papillaires. Il échange encore, à travers le ligament suspenseur, quelques anastomoses avec celles du côté opposé et se continue sous la peau du ventre par un grêle rameau qui représente l'artère épigastrique caudale superficielle. Il existe un réseau périsinusal alimenté par le rameau mammaire latéral et par l'artère honteuse externe elle-même, mais beaucoup moins développé et moins complet. Il n'a que de faibles anastomoses avec le réseau papillaire, qui est en général fourni par deux rameaux papillaires directement émis par les gros vaisseaux de la base. Le plus souvent, ces rameaux, l'un médio-crânial et l'autre latéro-caudal, proviennent d'un tronc commun issu directement de l'artère honteuse externe et se séparent peu avant d'aborder le trayon. Il est

bien plus rare de les voir naître séparément ou provenir du rameau latéral. Leurs divisions alimentent un réseau annulaire situé un peu plus distalement que chez la vache, à la base de la papille. Il en naît des rameaux longitudinaux qui aboutissent à un dernier réseau, à mailles beaucoup plus grêles, situé autour du conduit papillaire [16].

Les veines mammaires commencent dans les trayons par un réseau annulaire ténu autour du conduit papillaire. De là procèdent des veinules ascendants qui aboutissent près de la base de la papille à un nouveau réseau circulaire peu développé : le cercle veineux de la papille. Ce dernier est drainé par une veine crânio-médiale et une veine caudo-latérale, lesquelles rejoignent respectivement les veines médiale et latérale qui collectent le sang d'un réseau périsinusal et des efférents du parenchyme. L'ensemble alimente le système basal du pis à peine moins développé que chez la vache et qui présente de très grandes variations d'un sujet à l'autre. Il n'y a pas de cercle veineux basal comme chez la vache, mais seulement les racines, volumineuses et anastomosées, des veines honteuses externes et sous-cutanées abdominales. Les veines mammaires caudales sont très faibles, parfois absentes et le courant sanguin y est toujours dirigé vers la veine honteuse externe.

On voit en général émerger trois veines sous-cutanées du bord crânial des mamelles. La principale est toujours impaire et à peu près médiane. Elle prend naissance à la partie caudale du pis, où elle s'anastomose de façon très variable aux deux veines honteuses externes ou à une seule d'entre elles. Elle passe entre le pis et la paroi abdominale, puis se prolonge jusqu'au voisinage de l'ombilic. Elle est en général facilement perceptible sous la peau, surtout dans les périodes de lactation. Les deux autres veines sont latérales, droite et gauche. Elles sont grêles, flexueuses et l'une ou l'autre manque parfois. Elles aboutissent à l'extrémité crâniale de la veine médiane. Celle-ci se bifurque caudalement à l'ombilic pour alimenter de chaque côté un réseau à larges mailles d'où procède la racine principale de la veine épigastrique crâniale superficielle correspondante. Cette dernière passe par un orifice particulier de la paroi abdominale et rejoint la veine thoracique interne [16].

En dehors de la lactation, les mamelles sont uniquement drainées par les veines honteuses externes, en direction desquelles circule le sang des veines sous-cutanées abdominales. Dans les périodes d'activité glandulaire, les valvules de ces dernières deviennent inefficaces et le courant sanguin s'y établit vers le thorax. Les mamelles sont alors drainées à la fois par les veines honteuses externes et sous-cutanées abdominales [16].

Les lymphatiques sont organisés à peu près comme chez la vache. Il existe de chaque côté un nœud lymphatique mammaire ovoïde et long de 3 cm environ, très voisin du plan médian et accompagné d'un second, plus petit et un peu plus crânial. Un troisième se trouve parfois crânialement aux vaisseaux honteux externes [16].

La lymphe efférente des ganglions lymphatiques mammaires traverse le canal inguinal, le ganglion lymphatique ilio-fémoral et les nœuds iliaques médiaux du tronc lombaire. Une partie traverse également le nœud iliaque interne et une autre partie le nœud sacré. Le nœud ilio-fémoral reçoit aussi la lymphe des ganglions lymphatiques subiliaque et poplité [27].

Les nerfs sont aussi disposés comme chez la vache, à la différence près que les rameaux de la première paire lombaire n'atteignent pas les mamelles et que ceux de la deuxième n'en desservent qu'un petit territoire crânial de la mamelle. Le fort nerf mammaire issu des troisième et quatrième paires lombaires se distribue donc à la presque totalité de la glande du même côté [16].

1.2. Histologie de la glande mammaire des brebis :

La structure histologique de la glande mammaire est similaire dans les diverses espèces malgré les différences dans le nombre, la taille et la position [28].

1.2.1. Peau :

Elle est riche en glandes sudoripares et sébacées, ces dernières en général plus développées à la base de la papille [16]. Le tégument qui revêt le sinus inguinal est riche en glandes apocrines particulières [16] ; [17].

1.2.2. Appareil suspenseur :

Il est formé de tissu conjonctivo-élastique jaunâtre, continu extérieurement avec le derme de la peau et intérieurement avec la charpente conjonctive qui soutient le parenchyme [16].

1.2.3. Parenchyme mammaire :

On distingue au sein du parenchyme mammaire deux tissus étroitement associés : le stroma et le tissu glandulaire [16] ; [15].

1.2.3.1. Stroma :

Le parenchyme mammaire est soutenu par une charpente conjonctive importante (conjonctif mammaire), continue à la périphérie avec l'appareil suspenseur de la glande et subdivisée dans la profondeur jusqu'entre les lobules, où elle se raccorde au conjonctif intra-lobulaire. Ce conjonctif est un tissu fibro-adipeux : il est riche en fibres collagènes et élastiques et pourvu de lymphocytes et de plasmocytes, surtout abondants dans les périodes de sécrétion. Bien plus abondant que le tissu glandulaire jusqu'à la puberté, le conjonctif mammaire perd ensuite de son importance relative : il forme des cloisons ou septums qui subdivisent le parenchyme en lobes puis en lobules (Septa interlobularia) [16]. Il présente d'importantes variations structurales en fonction de l'activité de la mamelle. En dehors de la lactation, elle est extrêmement développée et riche en tissu adipeux ; en période de lactation, elle a tendance à s'amincir progressivement au profit des alvéoles glandulaires et devient quasi-inexistant ; elle reprend sa place pendant le tarissement [24].

Il fournit ainsi un support structural important pour les unités sécrétrices en renfermant les vaisseaux sanguins et lymphatiques et les nerfs [16].

Il se charge en adipocytes, en particulier dans les parties dorsales de l'organe, dont le tissu glandulaire proprement dit est séparé de la paroi du tronc par une couche de tissu graisseux qui est particulièrement épaisse chez les ruminants, elle constitue ainsi sous la région pubienne un véritable « corps adipeux supra-mammaire » [16].

Le stroma correspondant à un tissu de remplissage et de soutien. Celui qui entoure les acini et les canaux intra-lobulaires est délicat contrairement au stroma inter-lobulaire et inter-lobaire, les cellules y sont plus nombreuses, les éléments histiocytaires plus importants, les fibres de collagène plus grêles et les substances fondamentales plus abondantes [15] ; [29].

1.2.3.2. Tissu glandulaire :

Le tissu glandulaire dont la fonction est de produire le lait est organisé en lobes séparés par des cloisons de tissu conjonctif. Chaque lobe est divisé en lobules séparés par une mince couche de tissu conjonctif et formés chacun de plus de 200 éléments sécréteurs tubulo-acineux : les alvéoles, disposés en petites grappes au sein d'un stroma délicat. Ils correspondent aux unités sécrétrices fonctionnelles de la glande mammaire [18] ; [19] ; [20].

Les lobes et lobules sont donc riches en vaisseaux et nerfs, auxquels ils livrent passage, et ils restent bien distincts jusque dans les périodes de sécrétion, où ils sont très amincis par la prolifération des alvéoles [16].

1.2.3.2.1. Alvéoles glandulaires :

Chaque alvéole glandulaire (*Alveolus glandulæ*) de la mamelle – anciennement « acinus mammaire » – a la forme d'un tube irrégulièrement dilaté, sphérique à ovoïde, avec une large lumière où le lait est déversé. Il est pourvu de courtes ramifications ou de bosselures plus ou moins fortes [16]. Il est bordé d'une assise de cellules épithéliales glandulaires sécrétrices de lait, lactocytes (*Lactocyti*) ; cette assise interne organisée en un épithélium simple repose sur une très mince membrane limitante (lame basale) [16] ; [30].

Une assise interne discontinue de cellules musculaires contractiles se place entre la lame basale et l'assise épithéliale glandulaire. Ce sont les cellules myoépithéliales ou les myo-épithéliocytes étoilés (*Myoepitheliocyt stellati*) dont la position leur a valu, anciennement, le nom de « cellules en panier » ou « cellules de Boll ». Cette couche constitue un réseau délicat qui enserme dans ses mailles l'alvéole et concourt par ses contractions à évacuer le contenu [15] ; [30] ; [16] ; [31]. Ces cellules myoépithéliales qu'il

convient de distinguer des muscles lisses sont dépourvues de granules lipidiques mais possèdent la phosphatase alcaline qui permet leur coloration. Elles sont également sensibles à l'imprégnation au nitrate d'argent et c'est grâce à cette propriété qu'elles ont été mises en évidence [29]. Elles reposent sur une matrice extracellulaire faisant partie du stroma et à travers laquelle se font tous les échanges avec le milieu intérieur l'organisme via les milieux lymphatique et sanguin [32].

Au-delà de la lame basale, un troisième compartiment regroupe le stroma, formé par un tissu conjonctif et des cellules mésenchymateuses (fibroblastes, adipocytes, vaisseaux sanguins et lymphatiques et nerfs). Le système artério-veineux qui assure l'approvisionnement des cellules en nutriments, en oxygène et en messages hormonaux ; donc indispensable au développement des alvéoles [15] ; [31].

Ces structures se développent durant la gestation au niveau du tissu adipeux mammaire qui est réduit au profit du tissu alvéolaire pendant la lactation et reprend sa place après le tarissement [15].

1.2.3.2.2. Cellules épithéliales mammaires ou lactocytes :

L'aspect des alvéoles et en particulier de leur épithélium varie considérablement selon l'état fonctionnel de la glande. Les lactocytes présentent en effet des cycles d'activité que traduisent d'importants changements de la morphologie [16] ; [31].

Au repos, elles sont basses, cuboïdes, avec un noyau central ovalaire et un cytoplasme relativement peu abondant, d'aspect homogène en microscopie optique. Leurs limites sont fort peu distinctes [16] ; [33].

Au début de la gestation, les cellules sécrétrices apparaissent s'organiser autour de la lumière vide de sécrétion, leur partie basale est ancrée sur une structure de collagène [16] ; [33].

Dans la phase de sécrétion (en lactation), elles sont polarisées et deviennent au contraire hautes, avec un noyau projeté du côté basal au voisinage de la circulation sanguine. En effet, le niveau basal du lactocyte

repose sur la matrice extracellulaire, support des vaisseaux sanguins [16] ; [33]. C'est au niveau du pôle basal que la cellule reçoit toutes les informations responsables de la synthèse du lait et de sa sécrétion pendant la lactation : internalisation des hormones comme la PRL (Prolactine), l'Insuline, les facteurs de croissance etc. via les récepteurs présents sur la membrane basale des cellules, mais aussi internalisation de tous les éléments nutritifs (acides aminés, acides gras, glucose, acétate de sodium) indispensables à son activité sécrétoire. La cellule épithéliale mammaire est donc régulée par des voies de signalisations principalement déclenchées au niveau du pôle basal (par internalisation). Il est à noter que les échanges moléculaires ne s'effectuent que dans un sens. Des protéines néo-synthétisées par les cellules épithéliales mammaires (cathepsine D, métalloprotéases, etc....) peuvent dans certaines circonstances (cancers mammaires) être sécrétées au niveau basal et avoir une activité biologique extracellulaire en tant que protéases. Il existe donc une étroite communication cellulaire par le biais de molécules qui circulent de part et d'autre de la membrane basale des cellules mammaires. Ces échanges augmentent en période de lactation [33].

De l'extrémité opposée, c.à.d. de l'extrémité apicale, appelée encore l'apex et pourvue de villosités, s'effectue la sécrétion du lait. Le cytoplasme est plus abondant et soulève cette extrémité dans la lumière de l'alvéole où les villosités sont projetées. Cet aspect et l'abondante extrusion des constituants du lait ont longtemps fait croire que toute la partie apicale était expulsée lors de la sécrétion et ultérieurement reformée par la partie basale. En fait, la microscopie électronique a montré qu'il s'agit seulement d'une apparence [15] ; [16] ; [33].

Pendant la lactation, les alvéoles assurent une fonction sécrétoire intense. La raison pour laquelle, au début de la phase de sécrétion, la cellule développe tout son potentiel de synthèse. Le réticulum endoplasmique granulaire devient bien développé : il prend un grand développement dans la partie basale, il est très vacuolisé et enveloppe entièrement le noyau ; les mitochondries sont très développées et très nombreuses, grosses et à crêtes marquées, tandis que l'appareil réticulaire interne (appareil de Golgi) sécrétant

certaines composantes du lait est alors proche du pôle apical, très abondant et très développé. Les mitochondries et l'appareil de Golgi deviennent plus apparents dans la partie supra-nucléaire, où se forment de nombreux lysosomes. Ces structures traduisent une activité synthétique élevée [22] ; [34] ; [31] ; [1] ; [33] ; [15].

Les constituants protéiques du lait sont élaborés par les ribosomes du réticulum endoplasmique granulaire sous forme de précurseurs polypeptidiques, ces fines granulations (Granula proteini) subissent des modifications post-traductionnelles et une maturation dans l'appareil de Golgi. Les caséines sont groupées puis transportées dans des vésicules de sécrétion bordées d'une très fine membrane où elles sont agrégées en micelles de caséines. Ces vésicules cheminent le long des microtubules du cytosquelette pour être amenées au contact de la membrane plasmique apicale avec laquelle elles fusionnent en déversant leur contenu protéique au niveau des villosités apicales par un phénomène d'exocytose. De même les constituants lipidiques sont élaborés au niveau du réticulum endoplasmique ou au voisinage des mitochondries et s'assemblent sous forme de gouttelettes grasses (Guttæ adipis) qui augmentent rapidement de volume en migrant vers la surface. Elles sont là rejetées, comme les micelles de caséines, par bourgeonnement entraînant chacune une petite pellicule de cytoplasme granulaire. Ce mode de sécrétion est donc de type apocrine, alors que celui des constituants protéiques est mérocrine. Les globules gras et caséines sont déversés dans la lumière des alvéoles en s'entourant d'une bicouche de phospholipides correspondant à un fragment de membrane plasmique [16] ; [33] ; [15].

Pendant toute la période de la lactation, l'activité intense des cellules mammaires où s'effectue à la fois des échanges cellulaires au niveau basal et une sécrétion lactée au niveau apical induit donc un turn-over important du renouvellement des membranes cellulaires à leurs pôles opposés. Les cellules épithéliales mammaires sont collées entre elles par des jonctions serrées, très étanches qui ne permettent aucun échange para-cellulaire entre le milieu sanguin (milieu intérieur) et la lumière de l'acinus. Certains éléments sanguins comme les IgA et IgG (immunoglobulines A et G) sont transférés directement

du sang vers la lumière de l'alvéole via les villosités apicales ; ils traversent les cellules épithéliales du pôle basal vers l'apex par transcytose et sont ainsi présents dans le lait maternel [33] ; [15].

1.2.3.3. Rôle de la matrice extracellulaire :

Les glycoprotéines de la matrice extracellulaire de la cellule épithéliale (collagène IV, laminine, fibronectine, protéoglycanes) forment des édifices complexes entre elles et avec le collagène I sécrété par les fibroblastes voisins [35]. La matrice extracellulaire se présente comme un réseau souple qui maintient les alvéoles mammaires. Elle devient stable au cours de la lactation, alors que l'architecture de la glande mammaire ne se modifie plus. La matrice représente à la fois un support structural des cellules épithéliales mammaires et une barrière physique. En culture *in vitro*, sans addition d'hormones lactogènes et en présence d'une matrice, les cellules épithéliales mammaires primaires s'agrègent pour former des sphères pleines ressemblant aux acini. Celles qui sont au contact direct de la matrice se différencient et se polarisent, tandis que celles qui se trouvent dans la partie centrale disparaissent par apoptose. Les interactions cellules/matrice ont un rôle essentiel dans le développement de la glande mammaire et du remodelage cellulaire [36].

La matrice participe directement à l'action des hormones lactogènes en stabilisant un facteur de transcription STAT 5 (signal transducer and activator of transcription 5) sous sa forme active. Il s'établit très vite une action paracrine entre les cellules épithéliales et les cellules de la matrice [36].

1.2.4. Voies d'excrétion ou canaux galactophores :

1.2.4.1. Conduit alvéolaire :

Il présente presque même structure et même fonction sécrétrice que l'alvéole mammaire et subit les mêmes variations.

1.2.4.2. Conduits intra-lobulaires :

L'épithélium reste simple, cubique et bas, mais dépourvu d'activité sécrétoire, tandis que les myo-épithéliocytes deviennent fusiformes et à peu près longitudinaux.

1.2.4.3. Conduits inter-lobulaires (conduits supra-lobulaires) :

L'épithélium prend un aspect stratifié, avec deux assises d'épithéliocytes cubiques ou bas, une double couche de cellules myoépithéliales et quelques cellules musculaires lisses longitudinales s'associent à la paroi.

1.2.4.4. Conduits inter-lobaires :

Ils gardent presque la même structure que les précédents [16] ; [18] ; [17].

1.2.4.5. Conduits lactifères ou conduits excréteurs :

L'épithélium reste bistratifié et cubique, les fibres musculaires lisses deviennent abondantes et l'ensemble est doublé d'une gaine conjonctivo-élastique diversement développée selon les espèces [16] ; [37]. En certains points, des rétrécissements séparent des parties dilatées. Ils peuvent être formés par un simple soulèvement de la muqueuse mais le plus souvent, ils présentent sous celle-ci un agencement de myocytes à disposition plus ou moins sphinctérienne [16].

1.2.4.6. Sinus lactifère ou citerne de la glande :

La paroi des sinus lactifères est constituée comme celle des conduits qu'elle prolonge. L'épithélium est encore bistratifié, mais les cellules de la couche superficielle sont plus hautes et prennent progressivement un aspect cylindrique. La couche des fibres musculaires lisses devient plus nette et la couche fibro-élastique plus épaisse. Les structures de la paroi du sinus se continuent à leur tour dans les conduits de la papille, où elles présentent d'ultimes modifications [16].

1.2.4.7. Papille :

Dans les papilles éversées, les conduits terminaux des voies d'excrétion du lait, qui sont logés dans la papille de la mamelle, se trouvent simplement engrainés dans la peau, dont le derme présente autour d'eux un fort plexus vasculaire. La propria de la partie papillaire du sinus lactifère renferme en outre quelques glandes rudimentaires. Le conduit papillaire possède une muqueuse très pigmentée. L'épithélium y devient stratifié et pavimenteux. Il se raccorde à l'épiderme du revêtement cutané au niveau de l'ostium papillaire. La propria qui le porte est pourvue de fibres musculaires lisses. Ces fibres sont en général plus abondantes. Elles sont déjà développées chez les ongulés autour de la partie papillaire du sinus et y forment souvent des faisceaux longitudinaux [16]. D'autres fibres plus externes sont beaucoup plus nombreuses que près de la base de la papille formant des faisceaux particulièrement développés [16] ; [24].

La peau du trayon est pourvue de follicules pileux et de glandes, aussi bien sébacées que sudoripares. Le derme, plus ou moins papillaire, est très richement vascularisé et innervé. A sa profondeur se développe un réseau dense de veinules et de lymphatiques. L'engorgement de celui-ci distend la papille et concourt avec la musculature lisse à une sorte d'érection de cet appendice lors de la tétée, qu'il facilite. Après cette dernière, l'évacuation du sang et le relâchement des myocytes rendent à la papille son aspect ridé et plus ou moins rétracté [16].

1.3. Physiologie de la glande mammaire des brebis :

1.3.1. Lactation :

La lactation est la phase finale du cycle de reproduction des mammifères [38].

1.3.1.1. Lait :

En 1983, la Fédération Internationale de Laiterie a, pour le lait, proposé la définition suivante : « produit de la sécrétion mammaire normale, obtenu par une ou plusieurs traites sans aucune addition ou soustraction » [38].

Le lait est synthétisé par l'acinus mammaire à partir d'éléments simples provenant du sang, il s'adapte quantitativement et qualitativement aux besoins des petits. Il est essentiel à la survie pendant une période qui dépend de la maturité à la naissance. En moyenne, la glande mammaire produit 50 à 120 ml/jour, ce qui représente environ l'équivalent de son poids en protéines, en lipides et en sucres chaque jour [15].

En général, tous les lactocytes d'un même alvéole fonctionnent à peu près en même temps et les alvéoles d'un même lobule présentent une activité sensiblement similaire. Il n'en est pas de même pour les divers lobules d'un même lobe ; certains se montrent au repos alors que leurs voisins sont en pleine phase sécrétoire et cette alternance constitue en quelque sorte une régulation de l'activité mammaire [16].

1.3.1.2. Mécanisme hormonal :

L'antéhypophyse produit juste avant l'agnelage, de la PRL qui excite l'activité des cellules sécrétoires préalablement sensibilisées par les E (Œstrogènes) ; ensuite la sécrétion est entretenue par la tétée ou la traite [39] ; [16].

Dans le schéma général, la succion ou la traite agit, par stimulation réflexe des extérocepteurs (récepteurs sensoriels) du mamelon, par un double mécanisme : d'une part, vidange de la mamelle provoquant une décharge d'hormones de l'hypophyse antérieure (réflexe endocrinien de la lactation), principalement la PRL ; d'autre part, excitations transmises suivant la voie nerveuse jusqu'à l'hypothalamus déclenchant la sécrétion de l'Ocytocine par la posthypophyse ou neurohypophyse (réflexe neuroendocrinien d'éjection du lait). Cette hormone stimule en outre la contraction des myo-épithéliocytes et par conséquent, « le lâchez-tout » (« let-down ») de l'éjection du lait au cours de la tétée ; cette contraction vide l'alvéole et entraîne une reprise de l'activité sécrétoire. En effet, la glande mammaire est dotée d'un mécanisme rétroactif contrôlant et limitant sa propre synthèse de lait [15] ; [39] ; [16] ; [38].

La lactation dépend donc de 2 processus inter-reliés :

-le réflexe endocrinien d'entretien de la lactation : GH (growth hormone), GC (Glucocorticoïdes), T4 (Thyroxine) et surtout la PRL dont on relève des pics de sécrétion à chaque tétée.

-le réflexe neuroendocrinien d'éjection du lait : l'intégrité du système nerveux sensoriel est essentielle pour que la tétée favorise la vidange du lait. Ce réflexe comprend une voie nerveuse et humorale. Le point de départ de l'arc nerveux se situe au niveau des extérocepteurs du mamelon et le point d'arrivée est constitué par les neurones ocytocinergiques du système hypothalamo-hypophysaire. L'Ocytocine libérée gagne la glande mammaire par voie sanguine et provoque la contraction des cellules myoépithéliales entraînant l'expulsion du lait des acini [15].

1.3.1.2.1. Chaînon humoral du réflexe d'éjection du lait ou let-down :

1.3.1.2.1.1. Mécanismes physiologiques :

La succion par le jeune ou par la machine à traire ne semble pas suffisante pour extraire le lait alvéolaire car des phénomènes de tension superficielle retiennent le lait dans les petits canalicules dont le diamètre n'excède pas quelques microns. En fait le lait est expulsé activement hors des acini grâce à un réflexe neuroendocrinien. L'influx nerveux induit au niveau des terminaisons sensibles de la mamelle par les stimulations du nouveau-né ou par les interventions mécaniques ou manuelles de la traite gagne les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires du complexe hypothalamo-hypophysaire par les nerfs mammaires et la moelle épinière [38].

Il provoque une décharge d'Ocytocine qui par la voie sanguine va provoquer la contraction des cellules myoépithéliales entourant les acini : ceux-ci s'aplatissent et le lait est expulsé. On comprend ainsi le rôle essentiel joué par l'innervation mammaire. Les nerfs mammaires sont composés de fibres sensibles appartenant au système cérébrospinal et de fibres motrices sympathiques [38].

L'emplacement des mamelles étant fort variable selon les espèces, il est difficile de présenter une origine commune à chacune d'entre elles. Mais les

avis divergent quant à la nature des terminaisons sensorielles (mécanorécepteurs, thermorécepteurs) [38].

1.3.1.2.1.2. Libération de l'Ocytocine :

Sous l'action de l'Ocytocine, le lait est expulsé dans les canaux galactophores élargis par la contraction des cellules myoépithéliales longitudinales et s'écoule à l'extrémité du mamelon. Les récepteurs à l'Ocytocine sont induits en fin de gestation par l'œstradiol (E naturel) et disparaissent après le sevrage. L'association hormone-récepteur augmente le Ca^{++} intracellulaire. L'efficacité de la vidange alvéolaire dépend de la cinétique de l'Ocytocine dans le sang. A noter aussi le caractère pulsatile de la libération de l'Ocytocine en réponse au stimulus de la tétée et de la parturition. L'augmentation de l'ocytocinémie est décelable moins de 30 secondes après l'activation des neurones. Le retour aux concentrations normales est observé 2 à 5 minutes plus tard [15].

Cette libération pulsatile de l'Ocytocine est rapide : 1 minute. Son mécanisme est complexe et encore imparfaitement décrit. On sait néanmoins qu'elle est stimulée par l'Acétylcholine. Dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires, des relais adrénergiques participent à la décharge d'Ocytocine. Les récepteurs α ont un effet de stimulation tandis que les récepteurs β ont un effet inhibiteur. Les effets inhibiteurs des récepteurs β peuvent également être périphériques : ils entraînent une diminution des réponses des cellules myoépithéliales à l'Ocytocine. A l'inverse cependant, ils peuvent faciliter l'évacuation du lait par la relaxation de la musculature lisse des canaux galactophores et du trayon alors que les α -mimétiques seront à l'origine d'une vasoconstriction freinant l'arrivée de l'Ocytocine sur les cellules myoépithéliales [38].

1.3.1.2.2. Chaînon nerveux du réflexe d'éjection du lait :

La stimulation spécifique est l'activation des extérocepteurs du mamelon. Ce sont des mécanorécepteurs et des thermorécepteurs. Le réflexe peut aussi être conditionné (pleurs de bébé peuvent provoquer la libération de l'Ocytocine chez la femme) [15].

1.3.1.3. Courbe de lactation des brebis allaitantes :

RICORDEAU *et al.* ont établi la courbe de lactation sur 130 brebis « Préalpes du Sud » par un contrôle hebdomadaire comportant la pesée de l'agneau avant et après tétée toutes les 2 heures pendant les 4 premières semaines de la lactation (6 pesées) et toutes les 3 heures au-delà (4 pesées) [40].

La courbe de lactation de référence couvrant une période d'environ 170 jours comprend une phase ascendante et une phase descendante avec les caractéristiques suivantes :

- le maximum de production journalière est atteint beaucoup plus tôt par les brebis bonne laitières (20^{ème} jour) que par les médiocres laitières (50^{ème} jour).
- chez la brebis en première lactation au bout de 47 jour soit 28 % de la durée de la lactation, on a obtenu 40 % du lait total [41].

1.3.1.4. Courbe de lactation des brebis traites :

RICORDEAU et DENAMUR étudiant 250 lactations de brebis « Préalpes » trouvent les résultats suivants :

1-pour les brebis traites pendant 175 jours au maximum on a :

- une phase croissante existant au maximum pendant les 50 premiers jours de lactation ;
- un maximum de production de 1,25 litre se situant en moyenne au 25^{ème} jour, ce sommet est d'autant plus précoce que le niveau est plus élevé ;
- une phase décroissante : du 50^{ème} au 150^{ème} jour, le taux de décroissance hebdomadaire de la production est de 7 % ;
- la production laitière mensuelle des deux premiers mois représente le quart de la production totale des 175 jours.

2-pour les brebis tétées par leurs agneaux, la pesée hebdomadaire des agneaux avant et après la tétée montre que :

-les brebis avec 1 agneau ont une production maximum de 1,7 kg au 19^{ème} jour ;

-les brebis avec 2 agneaux ont une production maximum de 2,3 kg au 16^{ème} jour [42].

En effet, durant l'allaitement, la brebis atteint quantitativement l'étape de besoins les plus élevés de tout son cycle de production. La production de lait est élevée et dépend du nombre et de la vigueur des agneaux allaités. Pour la plupart des races méditerranéennes, cette production peut varier de 1 litre/jour par brebis [43] à 3 litres/jour par brebis [44], pendant le premier mois après l'agnelage, et peut être maintenue à 0,7 à 1,5 litre/jour pendant tout l'engraissement des agneaux (3 à 4 mois) [45].

3-la production de lait obtenue à la traite après la période d'allaitement des agneaux est, à l'exception des deux premières semaines, pour la même période de lactation tout à fait comparable à la production des brebis soumises à la traite dès la mise bas [46].

4-la traite ne permet d'obtenir que 60 à 80 % du lait normalement tété par l'agneau, ce qui explique d'une part, la chute de production de 600 g de lait observé au sevrage, d'autre part, que la « repasse » quantité de lait obtenue par une deuxième traite manuelle effectuée après la traite mécanique représente 10 à 25 % de la quantité totale de lait et cette repasse est 2 fois plus riche en lipides [46].

5-le sevrage progressif ne supprime pas la rétention du lait consécutive au sevrage brutal mais permet de commencer la traite un peu plus tôt et surtout de diminuer les risques de mammites notamment chez les brebis ayant allaité 2 agneaux [46].

1.3.1.5. Immunoglobulines (Ig) et système immunitaire de la mamelle :

Outre la nutrition du nouveau-né, les sécrétions mammaires assurent également la protection immunitaire de la glande mammaire et du jeune. La nature du système immunitaire est donc double : immunité humorale systémique d'une part et l'immunité locale d'autre part. L'immunité locale se

caractérise par une production locale d'anticorps parmi lesquels prédomine l'isotype A. Le transfert de l'immunité humorale systémique varie selon les espèces animales par sa voie et sa durée en fonction du type de placentation. Chez les ongulés (artiodactyles et périssodactyles), à placentation syndesmochoriale et épithéiochoriale, la persistance de l'épithélium utérin pendant la gestation rend les enveloppes embryonnaires imperméables au transfert d'AC (anticorps). Le colostrum est particulièrement riche en IgG suite à un phénomène de concentration spécifique au niveau du tissu mammaire. L'acquisition passive par le jeune de l'immunité systémique maternelle s'effectue entièrement par le colostrum ingéré pendant les 24 à 36 heures après la naissance. Les AC du colostrum sont absorbés par les entérocytes immatures. Ce transfert s'arrête lorsque les entérocytes sont remplacés par des cellules épithéliales matures [38].

1.3.2. Développement de la glande mammaire des brebis :

La glande mammaire subit différentes phases de développement régulées par de nombreux facteurs pendant la période de reproduction. L'évolution morphologique et fonctionnelle de cet organe pendant la période de reproduction est étroitement tributaire du système hormonal, elle peut être divisée en quatre phases :

1-mammogénèse : développement et croissance du tissu mammaire,

2-lactogénèse : développement de la capacité de sécrétion lactée et l'induction de celle-ci,

3-galactopoïèse : maintien de la synthèse et de la sécrétion de lait pendant une certaine période,

4-involution : régression de la glande mammaire au tarissement [15].

1.3.2.1. Mammogénèse :

La mammogénèse est l'ensemble des phénomènes de développement et de différenciation structuraux des tissus mammaires et se traduit par une phase de multiplication cellulaire intense. Elle est caractérisée par le

développement des canaux, leur ramification et l'apparition du tissu lobulo-alvéolaire. Ce processus s'étend de la vie embryonnaire à la première mise bas. Il est discontinu au cours de la vie d'une femelle [47].

1.3.2.1.1. Développement et différenciation de la glande mammaire :

Avant la première gestation, le tissu mammaire subi une croissance limitée qui peut être subdivisée en trois phases : la période fœtale, la période comprise entre la naissance et la puberté, et la période post-pubère [15].

1.3.2.1.1.1. Développement mammaire fœtale (*in utero*) :

Les ébauches mammaires apparaissent précocement durant le premier quart de la vie fœtale, dès les 28 à 32^{ème} jours chez l'embryon de 9 à 10 mm. La formation de celles-ci se fait par un phénomène d'induction à partir de l'ectoderme ventral du fœtus par migration des cellules épithéliales de la peau (ectoderme) en sens opposé latéralement, et non par multiplication des cellules souches ; c'est le mésenchyme, ou endoderme sous-jacent, qui induit cette migration ; l'ectoderme répond à l'induction un peu plus tard. Cette migration aboutit à la formation d'un épaississement linéaire de l'ectoderme qui s'étend rapidement de chaque côté de l'embryon de la région axillaire à la région inguinale et constitue la crête mammaire ; deux cordons mammaires s'individualisent donc à la surface de la peau ventrale [15] ; [48] ; [49]. Vers la mi-gestation, les cellules épithéliales migrent longitudinalement pour former des ébauches individualisées qui s'invaginent dans l'endomètre sous-jacent. Des cellules de l'endoderme se regroupent autour de la partie interne de l'ébauche épithéliale qui formera le stroma [49] ; [22].

Par un phénomène de prolifération de l'ectoderme et de densification du mésoblaste sous-jacent, des nodules ou bourgeons mammaires primaires se différencient vers le 44^{ème} jour chez le fœtus, ils s'accroissent légèrement en surface mais surtout en profondeur. Certains bourgeons disparaissent en même temps que s'effacent les portions de crêtes situées entre eux. Le nombre et l'emplacement de ceux qui se développent complètement varient ainsi selon les espèces [49] ; [22].

Ultérieurement, ces bourgeons primaires se ramifient et donnent naissance aux bourgeons secondaires, ceux-ci forment par dichotomie un début d'arborisation à l'origine des conduits et des alvéoles. En parallèle, la fovéa mammaire, future papille mammaire, apparaît en surface à partir de chaque nodule épithélial [22] vers le 50^{ème} jour chez l'embryon. Le mésoderme, quant à lui, produit le stroma contenant les vaisseaux sanguins et lymphatiques, le tissu fibreux et le tissu adipeux. Enfin, les ébauches des conduits, d'abord pleines, commencent à se creuser, au 56^{ème} jour chez le fœtus apparaît une lumière dans la partie la plus interne du cordon mammaire et remonte progressivement vers l'extrémité distale [49]. Les cellules ne désagrègent pas mais semblent s'écarter les unes des autres [50]. Vers le 59^{ème} jour le cordon mammaire bourgeonne de nombreuses invaginations secondaires. Au 70^{ème} jour existe tout un système de canaux dont la paroi est composée de 3 ou 4 assises. A la base du trayon, la lumière d'invagination primaire s'élargit formant ainsi la citerne. Le parenchyme sous le trayon se développe, des îlots de cellules graisseuses commencent à s'y former. La croissance des canaux galactophores se poursuit jusqu'à la naissance [49].

Le développement embryonnaire de la glande mammaire nécessite donc une communication entre l'épiderme et le mésenchyme coordonnée par différentes voies de signalisation indépendamment des hormones et autres facteurs systémiques. A la naissance, la glande mammaire immature comprend un ensemble de canaux primaires et secondaires entourés de cellules mésenchymateuses qui forment le stroma [51] ; [52].

L'ébauche mammaire évolue structurellement vers un type femelle qui comprend une masse interne se différenciant en canaux primaires. Chez le fœtus mâle, l'ébauche épithéliale interne dégénère. Lorsque le fœtus est castré *in utero*, l'ébauche évolue vers le type femelle. Lorsque la Testostérone est administrée à la mère ou bien ajoutée au milieu de culture d'ébauches mammaires, celles-ci évoluent vers le type mâle. *In vitro*, la Testostérone provoque la multiplication des cellules du mésenchyme qui, au contact direct des cellules de l'ébauche épithéliale, ceci induit sa disparition par lyse de la lame basale. On assiste donc à deux types d'évolution de l'ébauche mammaire

foetale, dont l'un comprend la formation d'un sein. Chez le mâle, la partie interne de l'ébauche épithéliale dégénère presque totalement et n'est plus raccordé à la partie externe [15].

1.3.2.1.1.2. Développement mammaire entre la naissance et la puberté :

Après la naissance, la glande mammaire se développe d'une façon isométrique (aux mêmes proportions que le reste du corps) jusqu'à l'initiation de la puberté. La croissance mammaire est limitée à ses quelques canaux dont l'extrémité se termine par des bourgeons constitués de cellules épithéliales [50] ; [53].

Chez les ruminants, la période pré-pubère marquée par une croissance allométrique (la glande mammaire croît plus vite que le reste du corps) positive se situe approximativement entre 8 et 20 semaines d'âge chez les ovins [50] ; [53] avec une prolifération des lobules terminaux sans localisation précise des sites de croissance [53].

1.3.2.1.1.3. Développement mammaire post-pubère :

Développement mammaire entre la puberté et la gestation, cycles œstraux :

En général, au moment de la puberté, les premières libérations cycliques de stéroïdes sexuels (E surtout) par l'ovaire interagissent avec la sécrétion de l'hormone de croissance résultant de la maturation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et initient une croissance mammaire de type allométrique hormono-dépendant et qui s'arrête à des périodes variables suivant la puberté et selon les espèces. Elle est influencée par le nombre et le type des cycles œstraux de l'espèce et redevient isométrique après quelques cycles. A priori, les lieux de divisions cellulaires se situeraient à la périphérie du parenchyme. Une première ébauche d'organisation du tissu prend place avec un développement d'un réseau de canaux galactophores qui s'allongent et se ramifient à travers les tissus conjonctif et adipeux du stroma et surtout l'augmentation de ces derniers [53] ; [54] ; [29] ; [15] ; [55] ; [34] ; [48] ; [56] ; [57] ; [47] ; [58], dont le tissu adipeux est indispensable à la morphogenèse de la glande mammaire [59] ; [60]. A ce stade, les cellules ont une structure simple

avec un noyau volumineux et peu d'organites cytoplasmiques [61]. Ce développement s'accompagne d'un début de développement du tissu alvéolaire [62].

Pour les mammifères à cycle long, y compris les ovins, la croissance des structures épithéliales canaliculaires se produit durant la phase œstrogénique de chaque cycle sexuel, puis la régression est partielle [34] ; [53].

Il est important de considérer qu'une alimentation énergétique des ruminants au cours de cette période est préjudiciable à la capacité laitière ultérieure à cause du développement trop important du stroma par rapport au tissu épithélial canaliculaire. Ainsi, la période critique pour la mammogenèse chez les ovins serait entre 2 et 4 mois [63] ; [64] ; [50] ; [23] ; [48] .

Jusqu'à la première gestation, seul le tissu épithélial ductal s'arborise au sein du tissu de soutien [34] ; [53]. La croissance mammaire est minime puisqu'elle n'exige pas la préparation finale du tissu pour la production de lait [29].

Développement mammaire pendant la première gestation :

La plus grande partie du développement du tissu épithélial sécrétoire a lieu au cours de la gestation [15].

Avant la conception, la glande mammaire se compose d'un système canaliculaire partiellement développé se situant dans un tissu adipeux étendu. Au début de la gestation, la croissance de la glande mammaire redevient allométrique et est marquée par la prolifération des cellules des bourgeons terminaux des canaux secondaires et tertiaires donnant naissance aux lobules puis aux alvéoles mammaires qui envahissent alors l'organe au dépend du tissu adipeux [15] ; [47] ; [23]. Le tissu mammaire des ruminants n'a pas de structure en bourgeons terminaux [50] ; [53] ; [65]. On a estimé à 78 % la croissance mammaire au cours de la gestation chez la brebis [66].

Au cours de la deuxième moitié de la première gestation, l'extrémité des canaux bourgeonne formant des lobules qui se substituent au tissu adipeux lequel joue un rôle essentiel dans ces processus [59] ; [60] ; [53]. Le

développement lobulo-alvéolaire mammaire s'accompagne de la mise en place d'une petite activité sécrétoire (le matériel sécrété est retenu dans les lumières des alvéoles, période de la lactogénèse I). L'évolution des contenus en ADN de la glande mammaire pendant la gestation et la lactation montre que la croissance alvéolaire a lieu principalement durant le dernier tiers de la gestation [15] ; [48]. La structure canaliculaire qui représente environ 10 % de la masse de la mamelle en début de gestation se transforme alors en un ensemble tubulo-alvéolaire. Ce dernier absent chez la brebis à 80 jour de gestation (sur 150 jour) va représenter 90 % de la glande à la fin de la gestation [15] ; [34].

A la fin de la gestation, le parenchyme mammaire se compose d'un épithélium sécrétoire tapissant les alvéoles, de cellules myoépithéliales et d'un épithélium formant les canaux. Le stroma environnant est composé de protéines édifiant une matrice incluant le collagène et la laminine et de composants cellulaires constitués d'adipocytes, de fibroblastes et de cellules immunitaires [67].

Chez les ruminants, espèces à durées de gestation longues, le développement du tissu mammaire est pratiquement achevé au moment de la mise bas [15].

Développement mammaire au cours d'une gestation suivante :

A la fin de la lactation, le tissu alvéolaire est détruit. Lorsque la femelle entre dans un nouveau cycle de reproduction, une nouvelle structure alvéolaire se différencie. Toutefois, chez les ruminants, une gestation peut s'établir pendant la lactation d'où la nécessité de tarir à la fin de gestation pour permettre une formation optimum de nouvelles alvéoles et obtenir une lactation optimale [48].

1.3.2.1.2. Contrôle endocrine et paracrine de la mammogénèse :

Le contrôle de la mise en place des structures mammaires et de leur fonctionnement est assuré par l'action combinée de plusieurs hormones et facteurs locaux qui agissent simultanément ou de manière séquentielle et dans des rapports de concentration bien définis. L'influence de l'environnement, de

l'alimentation ainsi que le profil métabolique de l'animal sont également importants dans le développement global de la glande [47].

1.3.2.1.2.1. Contrôle endocrine de la mammogenèse :

Le rôle des hormones a été mis en évidence dans la croissance de la glande mammaire depuis plusieurs dizaines d'années. Plus que d'une hormone particulière, c'est un complexe hormonal que dépend l'évolution de la glande mammaire. En effet, l'ablation des glandes endocrines a démontré que l'axe hypothalamo-hypophysaire, les ovaires, la glande surrénale, le placenta et la thyroïde jouaient des rôles complexes et complémentaires [38] ; [68] ; [69] ; [57] ; [70] ; [71] ; [67] ; [1]. La différenciation structurale du tissu alvéolaire mammaire spécifique lors de chaque cycle de reproduction dépend d'équilibres endocriniens précis [15].

De nombreuses études ont montré que les changements de prolifération relevaient d'une séquence « temps » et d'une séquence « hormono-dépendante ». Chaque étape de la multiplication cellulaire mammaire nécessite un certain temps pour développer sa réponse maximale à une stimulation hormonale. La non-intervention d'une des hormones lors d'une étape de la multiplication cellulaire bloque la cellule au stade de développement acquis [38].

Stéroïdes sexuels :

Les hormones stéroïdiennes, essentielles à la mammogenèse, sont d'origine ovarienne ou placentaire au cours de la gestation. En effet, les E et la P (Progestérone) sont des inducteurs de la croissance de la glande mammaire : au cours du cycle œstral la sécrétion des E et celle de la P sont asynchrones. Les E en concentration élevée pendant la phase folliculaire favorisent la croissance et la prolifération du système canaliculaire mammaire. En phase lutéale, l'association des E (en faible concentration) et de la P (en forte concentration) stimulent la mise en place du système lobulo-alvéolaire et la synchronisation des cellules sécrétoires [57] ; [71] ; [47] ; [53]. Ce processus est interrompu à la fin du cycle ce qui explique l'absence de développement lobulo-alvéolaire net chez la femelle post-pubère avant la première gestation [29].

La P seule n'a aucun effet sur la prolifération des cellules épithéliales mammaires chez les femelles pré-pubères, elle supprime l'effet mitogène des E [53].

La régulation hormonale de la croissance allométrique chez les ruminants semble varier selon les espèces [53] ; les résultats de plusieurs études indiquent qu'une ovariectomie n'a aucun effet négatif sur la croissance allométrique mammaire des agnelles pré-pubères, ni sur le taux des E circulants [62] ; [50] ; [23].

Au cours de la gestation, l'augmentation simultanée des taux plasmatiques des E et de la P induit une amplification de leur action et favorise la croissance allométrique des canaux et du système lobulo-alvéolaire par une synergie hormonale de succession et de simultanéité [57] ; [47] ; [61]. Chez la brebis, l'accélération du développement mammaire a lieu après le 80^{ème} jour de gestation au moment où les E d'origine placentaire deviennent plus abondants dans la circulation sanguine [1].

Ces hormones stéroïdiennes ont un rôle surtout permissif (favorisant l'action d'autres composants du complexe hormonal). Ils agissent directement au niveau des cellules épithéliales souches situées à l'extrémité des canaux mammaires qui deviennent capables de se multiplier sous l'effet de différents facteurs de croissance et, ultérieurement, de la PRL [48] . Les E agissent par leurs récepteurs à localisation nucléaire pour augmenter les récepteurs de la P [47] ; [70] ; [67] ; ils élèvent la sensibilité des cellules épithéliales à cette hormone qui intervient en synergie avec les E et s'opposeraient en cours de gestation à l'augmentation du nombre de récepteurs à PRL présents au niveau de la glande mammaire. La P est d'autant plus efficace que le nombre de ses récepteurs augmente [34] ; [48] ; [38].

Hormones hypophysaires :

Les hormones hypophysaires ont un rôle amplificateur de l'action des stéroïdes [47] :

PRL :

Cette hormone a été découverte en 1928 par STRICKER et GRUTER, comme un facteur hypophysaire capable d'induire la lactation chez le lapin. En 1933, l'équipe de RIDDLE en accord avec cette propriété biologique l'appela pour la première fois « Prolactine » [72].

Synthèse de la PRL :

PRL hypophysaire :

La PRL est une hormone polypeptidique, essentiellement synthétisée et sécrétée par les cellules lactotropes de l'hypophyse antérieure [73]. La régulation de sa synthèse est très complexe [74] mais elle est principalement sous le contrôle d'un facteur hypothalamique inhibiteur dominant, la Dopamine. Cependant d'autres facteurs régulent sa synthèse. La TSH (Thyroid Stimulating Hormone) est un activateur de la libération de la PRL [75]. Les E et l'EGF (Epidermal Growth Factor) stimulent également la synthèse et la sécrétion de la PRL. En revanche, la P inhibe l'action de la PRL en s'opposant à une augmentation du nombre de ses récepteurs sur les cellules épithéliales mammaires [76].

PRL extra-hypophysaire :

La PRL est également produite et sécrétée par de nombreux tissus, tels que les testicules, les cellules prostatiques [77], mais aussi par les cellules épithéliales mammaires [78], l'utérus et les ovaires. La découverte de cette sécrétion extra-hypophysaire a permis d'attribuer à cette hormone non seulement une activité endocrine, mais aussi une action autocrine ou paracrine [79].

Fonctions biologiques de la PRL :

Les activités biologiques de la PRL sont dépendantes de sa fixation sur ses récepteurs membranaires découverts quarante ans après la PRL [80].

Il a été répertorié plus de 300 fonctions biologiques attribuées à la PRL [81]. Ses principales actions de la Prolactine sont associées à la reproduction, avec des rôles sur les ovaires, l'utérus, la glande mammaire, mais aussi les testicules, les organes sexuels mâles secondaires et la nutrition des jeunes via les phénomènes de lactation [74]. La PRL exerce une action modulatrice sur l'ovaire [82]. La présence du récepteur de la PRL dans les différents types cellulaires de l'ovaire suggère un rôle important de la PRL dans la maturation des ovocytes. Cependant elle exerce son action majeure dans la glande mammaire, elle est l'hormone de la lactation par excellence [83]. Des différentes recherches effectuées, il ressort que la PRL intervient au cours des différentes phases d'évolution de la glande mammaire (mammogénèse, lactogénèse et galactopoïèse) [38]. Elle intervient également dans les métabolismes énergétiques des lipides stéroïdiens et des carbohydrates. Ainsi au niveau du métabolisme lipidique, elle augmenterait l'activité lipase de lipoprotéines dans le foie ainsi que la synthèse des phospholipides et la sécrétion biliaire [84].

Elle a été étudiée dans de multiples conditions expérimentales : cycle sexuel, saison, facteurs climatiques, durée d'ensoleillement journalier, cycle circadien, gestation, stress... Cela démontre la complexité de son activité et la difficulté d'en interpréter les variations sanguines et les effets réels sur la glande mammaire [38].

Rôle de la PRL dans la mammogénèse :

La PRL, sécrétée par l'hypophyse antérieure, joue un rôle essentiel dans toutes les étapes de développement et de différenciation des cellules épithéliales de la glande mammaire chez la plupart des espèces. Pendant la puberté, il existe une corrélation positive entre la croissance de la glande mammaire et la concentration plasmatique de la PRL. L'hypophysectomie de jeunes femelles entraîne une atrophie de cette glande, son développement sera restauré par l'injection de la PRL ou de la GH [29] ; [47]. Par contre, l'hypophysectomie après la moitié de gestation n'affecte pas le développement de la glande mammaire [15] ; [29]. Pendant la gestation, la PRL intervient dans la prolifération des structures lobulo-alvéolaires et leur différenciation

fonctionnelle, elle est indispensable à l'hyperplasie et à l'hypertrophie mammaire après intervention des stéroïdes sexuels [34]. En effet, l'interaction entre la PRL et les E chez la brebis joue un rôle fondamental dans le développement alvéolaire [53].

Hormone de croissance :

La somatotrophine, encore appelée somathormone, hormone somatotrope, STH (somatotropic hormone), GH ou hormone de croissance, est sécrétée par l'hypophyse antérieure et joue un rôle important avec les E dans le développement mammaire canaliculaire chez les ruminants. Administrée à des brebis pré-pubères, elle stimule le développement mammaire allométrique mais elle est inefficace en absence d'E [53].

La GH exercerait son effet mitogène sur l'épithélium mammaire par l'intermédiaire des IGF-1 (Insulin Like Growth factor-1) produits par le foie ou par les cellules du stroma par des mécanismes endocrines, paracrines ou autocrines. En effet, une grande expression des ARNm des IGF-1 dans le stroma de brebis est enregistrée durant la phase de croissance allométrique pré-pubère [85] ; [86] ; [70] ; [53].

hPL (hormone placentaire lactogène) :

L'hPL ou hormone placentaire de lactation, également appelée somatomammotropine chorionique ou mammotropine chorionique, a été isolée à partir de placentas de plusieurs espèces. Chez la brebis, cette hormone placentaire OPL (Ovine Placental Lactogen) a également été mise en évidence dans le plasma des bêtes gestantes entre le 40^{ème} et le 180^{ème} jour de gestation, dont le taux augmente considérablement dans le sang maternel durant la deuxième moitié de la gestation. Le maximum de sécrétion fut observé vers le 110^{ème} et le 120^{ème} jour de gestation. Après ce maximum, une décroissance sensible est observée jusqu'à la parturition [87] ; [88] ; [1] ; [38].

Elle présente une homologie structurale et fonctionnelle avec la GH et la PRL [38] ; [88]. Ses rôles ne sont pas bien définis, elle ne semble pas être indispensable au développement normal de la glande mammaire [87]. Elle

pourrait contribuer directement ou via la formation de somatomédines à la croissance de la glande mammaire pendant la gestation par sa structure plus apparentée aux GH qu'aux PRL [89]. Chez la brebis, une corrélation positive a été établie entre la concentration sanguine de cette hormone et la croissance mammaire [71] ; [88] ; [1].

GC :

Certains GC (comme le Cortisol) sont essentiels à la croissance mammaire [38]. Les GC sont élaborés par les glandes surrénales sous l'action de l'ACTH (adrenocorticotrope hormone) libérée par l'hypophyse. Leur présence est nécessaire pour un développement maximal des canaux galactophores. Cependant, ces effets sur la mammogénèse semblent permissifs plutôt que directs car leur concentration plasmatique demeure faible pendant la gestation et n'augmente qu'au moment de la parturition, probablement en relation avec le stress de parturition [68] ; [57] ; [70] ; [29].

Insuline :

Elle serait indispensable à la différenciation structurale des cellules mammaires [48] ; [90]. Elle exercerait une action mitogène en induisant une augmentation de la prolifération de l'épithélium sécrétoire [38] ; [91]. Bien qu'elle stimule la mitose des cellules mammaires *in vitro*, l'Insuline ne semble pas indispensable à la mammogénèse *in vivo* [57] ; [70].

1.3.2.1.2.2. Contrôle paracrine de la mammogénèse :

La mammogénèse ne se limite pas à la simple action des hormones même si leur rôle est primordial, de nombreux facteurs de croissance agissant localement par autocrinie ou paracrinie jouent un rôle décisif dans son développement [1]. Tous les composants de la glande interviennent dans la régulation complexe de ce développement :

- les cellules épithéliales portent des récepteurs de l'EGF dont l'expression augmente sous l'effet des E.

-elles produisent du TGF- α (Transforming Growth Factor α) qui se lie au récepteur de l'EGF entraînant une diminution de l'expression des récepteurs de la PG (Prostaglandine) [38].

-elles produisent un facteur spécifique appelé MDGF-1 (Mammary Derived Growth Factor 1). Le TGF- α et le MDGF-1 stimulent et amplifient la synthèse de collagène [38].

-l'EGF stimule la multiplication des cellules épithéliales [38].

-les cellules myoépithéliales et les cellules du stroma sécrètent des IGF-1 dont une grande expression de ses ARNm dans le stroma des brebis est enregistrée durant la phase de croissance allométrique pré-pubère. C'est par l'intermédiaire de ce facteur que la GH exercerait son effet mitogène sur l'épithélium mammaire par des mécanismes endocrines, paracrines ou autocrines [85] ; [86] ; [70] ; [53].

-les fibroblastes du stroma produisent également des facteurs de croissance [38].

-les adipocytes libèrent des PG E2, sous l'effet de la GH, qui contrôlent le taux local des hormones sexuelles et libèrent des lipides favorisant la croissance [38].

-le TGF- β (Transforming Growth Factor β) qui favorise la multiplication des fibroblastes mais inhibe la croissance de la glande par inhibition de la prolifération des cellules épithéliales [38].

1.3.2.2. Lactogénèse :

La lactogénèse correspond à la mise en place d'un tissu capable de sécrétion lactée. Elle est caractérisée par l'induction de l'activité synthétique du lait par les cellules épithéliales mammaires en fin de gestation [15] ; [48]. Les deux étapes de la lactogénèse peuvent être caractérisées par l'évolution du contenu en ARN total des glandes mammaires qui traduit l'augmentation de la capacité de synthèse des cellules [15].

1.3.2.2.1. Lactogenèse I :

Elle commence dès la moitié de gestation, elle correspond à l'augmentation de l'activité enzymatique mammaire, à la différenciation cellulaire et à l'apparition de lactose et d'une sécrétion lactée limitée caractérisée par une faible augmentation du contenu en ARN total au cours de la mammogenèse, ainsi que l'expression progressive de certains gènes impliqués dans la synthèse des composants du lait. Le matériel sécrété est retenu dans les lumières des alvéoles. Cette phase peut être distinguée morphologiquement par l'apparition de vacuoles lipidiques dans le cytoplasme des cellules épithéliales mammaires [15] ; [48] ; [90] ; [92].

1.3.2.2.2. Lactogenèse II :

La mise en place des mécanismes de sécrétion conduit à une sécrétion abondante des différents composants du lait durant la période péri-partum. Cette synthèse considérable du lait est assurée par une hyperplasie des cellules mammaires que traduit une augmentation très importante du contenu en ARN total de la glande mammaire. La phase de lactogenèse II est caractérisée par l'augmentation de l'expression des gènes des protéines du lait et la fermeture des jonctions serrées entre les cellules alvéolaires. Elle est caractérisée également par l'apparition des composants du lait (vacuoles lipidiques et micelles de caséine) qui s'accumulent dans la lumière alvéolaire, ainsi qu'une augmentation du transfert cytoplasmique des Ig et d'autres substances caractérisant la formation du colostrum. Cette activité physiologique est sous la dépendance de signaux hormonaux [48] ; [90] ; [92] ; [15].

1.3.2.2.3. Contrôle hormonal de la lactogenèse :

Le déclenchement de la parturition et de la lactation est constitué par deux processus physiologiques étroitement mêlés au cours desquels les variations des concentrations hormonales apparaissent très caractéristiques. Ainsi lors du part, la chute de la concentration progestéronique (élément déclenchant) et l'augmentation des concentrations plasmatiques en E et corticoïdes (éléments permissifs) sont à mettre en relation avec l'action lactogénique de la PRL à ce moment [38]. Les hormones lactogènes

intervenant dans la régulation de la lactogénèse varient selon les espèces [54]. Elles ont un rôle sur la mise en place de la machinerie cellulaire de synthèse des composants du lait, surtout les protéines [91]. La différenciation fonctionnelle du tissu alvéolaire mammaire spécifique lors de chaque cycle de reproduction dépend d'équilibres endocriniens précis [15].

1.3.2.2.3.1. Stéroïdes sexuels :

Les E sont des hormones dont leur rôle pendant la lactogénèse est surtout « permissives » (leur présence est nécessaire mais non suffisante à la lactation en favorisant l'action d'autres composants du complexe hormonal lactogène) [38]. Ainsi sont-ils été rendus responsables de la libération prolactinique pré-partum. En effet, ils interviennent dans le déterminisme de la lactation en période péri-partum dont l'augmentation des concentrations plasmatiques stimule la sécrétion hypophysaire de la PRL et augmente ses récepteurs dans les cellules mammaires. Une ovariectomie durant la lactation n'a aucun effet sur la production laitière et la lactation déjà établies [87] ; [47] ; [70] ; [54]. Par ailleurs un parallélisme a été établi entre l'augmentation des E en fin de gestation et la mise en activité de différentes enzymes. La dualité de leurs effets galacto-inhibiteurs en lactation et galacto-exciteurs sur une glande mammaire au repos demeure par contre mal connue [38].

La P est surtout une « trigger-hormone » ou « hormone de déclic » dont la diminution de concentration plasmatique en fin de gestation provoquerait une décharge hypophysaire de la PRL, de la GH et de l'ACTH déclenchant ainsi la lactation. En effet, elle exerce un verrou sur les sécrétions lactées tout au long de la gestation avec un double rôle inhibiteur, le premier au niveau hypophysaire en freinant la sécrétion de la PRL, ce fait a particulièrement été démontré chez la brebis ; l'autre s'exerce directement au niveau mammaire en supprimant la formation des récepteurs de la PRL et limitant leur nombre empêchant ainsi le signal prolactinique de stimuler l'expression des gènes des protéines du lait. Chez la brebis, la concentration sérique de cette hormone inhibitrice du déclenchement de la lactation tombe avant l'accouchement. Ceci éclaire la corrélation négative existant entre la lactogénèse et la P observée chez cette espèce [34] ; [48] ; [38]. Son effet inhibiteur serait plus grand sur la

synthèse des caséines, suivi de l' α -lactalbumine. Ceci expliquerait l'apparition de lactose dans le tissu mammaire avant les caséines [29]. La P peut également entrer en compétition avec les GC pour leurs récepteurs [57] ; [71] ; [54]. La chute du taux de la P autour de la parturition déclenche la lactogenèse II, libère tous les systèmes de synthèse et induit la sécrétion de la PRL [34] ; [90]. Cependant, la P n'a aucun effet sur la lactation déjà initiée même injectée à doses élevées. Ses récepteurs ne sont plus exprimés à ce stade physiologique. En plus, étant liposoluble, elle aurait plus d'affinité pour la matière grasse du lait que pour son propre récepteur. Chez la brebis, le taux de la P commence à diminuer 3 jours avant l'agnelage [57] ; [70] ; [29].

1.3.2.2.3.2. Hormones hypophysaires :

PRL :

La PRL est indispensable à la lactogenèse. C'est une hormone lactogène chez toutes les espèces étudiées. Chez tous les mammifères, l'hypophysectomie après la moitié de gestation supprime de façon marquée l'induction de la lactation sans pour autant affecter le développement de la glande mammaire [15] ; [29]. L'importance de la PRL dans l'induction de la lactation est également confirmée par l'utilisation d'un dérivé de l'ergot de seigle connu pour ses effets inhibiteurs sur la sécrétion de PRL : la Bromocriptine. Ainsi après induction de la parturition aux corticoïdes et injection de ce composé, le pic de PRL n'apparaît pas et les productions de lait sont plus faibles [38]. Le taux de la PRL commence à croître environ 25 jours avant la mise bas avec des pics autour de la parturition [34]. Chez la brebis, la concentration de PRL va croissante dans les 3 à 5 derniers jours de la gestation et présente un maximum au moment du part. La décroissance brutale de la P (levée de l'inhibition progestéronique) durant les 3 ou 4 jours précédant la parturition et l'augmentation notable des E maternels et fœtaux le jour de la mise bas sont en relation étroite avec l'augmentation de la PRL dans le sang et du lactose dans la glande mammaire. Ce pic de PRL serait un symptôme du part plus qu'un élément déterminant. L'inhibition de ce pic ne s'oppose en effet pas à une mise bas normale. De plus, ce pic reste associé au part même lorsqu'on commence la traite avant la mise bas [38] [93] ; [48].

Le nombre des récepteurs de la PRL sur les cellules épithéliales mammaires varie avec les concentrations sanguines de l'hormone. Il augmente très peu durant la gestation mais considérablement au moment de la parturition. L'action de la PRL est inhibée par l'EGF et la P et est stimulée par les E. En effet, la PRL induirait la formation de son propre récepteur, les E et les GC vont aussi augmenter le nombre de ces récepteurs alors que la P les diminue [15] ; [87] ; [90] ; [29].

Le pic de la PRL joue un rôle primordial dans la phase II de la lactogénèse. La PRL participe à la montée laiteuse en agissant directement sur les cellules épithéliales mammaires qui possèdent de nombreux récepteurs au niveau de leur membrane plasmique. Elle coordonnerait l'activité sécrétoire de la cellule mammaire en activant et régulant la transcription de gènes des caséines, de l' α -lactalbumine et des enzymes, et le développement du réticulum endoplasmique. L'interaction de la PRL à son récepteur induit la dimérisation de celui-ci, déclenchant ainsi plusieurs cascades de signalisations intracellulaires. Les plus connues sont la voie JAK/STAT et la voie des MAP kinases qui activent la transcription de gènes cibles, entraînant différentes réponses biologiques dont la synthèse des caséines du lait. Il existe d'autres voies de signalisation qui ne régulent pas la transcription génique, mais activent la voie des PL A2 (Phospholipases A2). Certains lipides membranaires sont hydrolysés conduisant ainsi à la libération d'AA (acide arachidonique). L'AA est alors rapidement métabolisé en PG et en LT (Leucotriènes), qui ont pour effet de stimuler la sécrétion lactée (effet sécrétagogue de la PRL) [15] ; [91] ; [38].

GH :

La GH est libérée au moment de la parturition et agirait en synergie avec la PRL et les GC sur la lactogénèse. Elle est lactogénique chez plusieurs espèces. Elle augmenterait la production laitière chez les brebis en lactation [69] ; [90]. Toutefois, l'action de la GH et de l'IGF-1 sur la lactogénèse reste encore imprécise. On pense que la GH agirait pour orienter et mobiliser les éléments nutritifs vers la glande mammaire (effet homéorhétique), son action serait donc métabolique tant sur l'animal que sur les cellules mammaires en lactation. Elle favoriserait la mobilisation des graisses en s'opposant à la

lipogénèse induite par l'Insuline et en stimulant la lipolyse dans les adipocytes [47] ; [70] ; [29].

1.3.2.2.3.3. hPL :

Ses rôles ne sont pas bien définis, elle ne semble pas être indispensable à la lactation [87]. Elle commence à augmenter à la mi-gestation. Ceci correspondrait à la phase I de la lactogénèse qui serait ainsi initiée grâce aux propriétés lactogéniques de cette molécule. A ce moment, il n'y a pas de sécrétions abondantes de lait à cause du verrou causé par la P. Son taux chute brusquement avec la naissance [90]. De plus, l'hPL est capable de se lier aux récepteurs de la GH et de la PRL. Ceci expliquerait ses effets mammogènes et lactogènes *in vivo* chez les brebis [94].

Chez la brebis, une corrélation positive a été établie entre la concentration sanguine de cette hormone, la production laitière et le nombre de fœtus [71] ; [88] ; [1]. Cela est vraisemblablement à l'origine du fait que chez la brebis tout au moins la production laitière des animaux ayant deux fœtus est environ 30 % supérieure à celle des brebis ayant un seul agneau [38].

1.3.2.2.3.4. GC :

Leurs concentrations sont très faibles durant la gestation (autour de 10 ng/ml chez la brebis) et leur augmentation considérable au moment de la parturition est probablement liée au stress de la parturition. Les concentrations élevées de la corticostérone restent relativement constante pendant la lactation expliquant leur effet lactogène [70]. Ils stimulent la synthèse des caséines *in vivo* et *in vitro*. Ils sont permissifs en étant essentiellement amplificateurs des autres hormones du complexe lactogène en particulier la PRL. Leurs récepteurs peu abondants chez l'animal en gestation, vont tripler dans les derniers jours avant la parturition et diminuer par la suite. Ils sont induits par les GC eux-mêmes et par la PRL [34].

D'une façon générale, les GC semblent être indispensables à la croissance et à la différenciation histologique de la glande mammaire. En effet,

dans les cellules alvéolaires, le Cortisol induirait la différenciation du réticulum endoplasmique rugueux et de l'appareil de Golgi [57] ; [70].

1.3.2.2.3.5. Insuline :

Elle n'est généralement pas considérée comme faisant partie du complexe hormonal lactogène du fait que l'insulinémie varie peu et est plutôt faible pendant la lactation [89]. Elle interviendrait au niveau de la glande mammaire dans la lipogenèse et la synthèse du lactose en régulant l'apport de nutriments à la glande mammaire pendant la lactation. Elle serait indispensable à la différenciation fonctionnelle des cellules mammaires. Son action intracellulaire implique une augmentation du réticulum endoplasmique rugueux des lactocytes [48] ; [90]. Elle favoriserait l'absorption des éléments indispensables au métabolisme cellulaire et agirait en synergie avec la PRL et les GC (Cortisol). Elle participe ainsi au développement du réticulum endoplasmique et induit une augmentation de la prolifération de l'épithélium sécrétoire ; il se forme dans le cytoplasme des cellules épithéliales mammaires des citernes linéaires arrangées parallèlement entre elles, dont le nombre et la longueur augmentent avec l'activité de synthèse du lait. La présence de polysomes liés à la surface du réticulum endoplasmique rugueux indique son rôle dans la synthèse des protéines membranaires et des protéines exportées, elle assure ainsi la qualité de toutes les protéines néosynthétisées qui passent par elle. Les corticoïdes stabilisent ces effets [91] ; [48] ; [90].

1.3.2.3. Galactopoïèse :

A la naissance du jeune, la glande est fonctionnelle mais la capacité de synthèse est faible, elle devient très rapidement considérable après la première vidange de la mamelle. Cette phase de sécrétion lactée pendant la lactation dont la mise en place intervient à la parturition correspond à la galactopoïèse. Ce phénomène est entretenu par la traite ou la tétée et se traduit par une hyperplasie et une hypertrophie importante de la cellule épithéliale mammaire. Chaque cellule épithéliale s'enrichit en organites pour atteindre une activité synthétique et sécrétoire maximale [48] ; [15].

Les facteurs essentiels qui limitent la production du lait sont le nombre des cellules épithéliales mammaires présentes et la capacité de l'organisme maternel à orienter son métabolisme en faveur de la glande mammaire [89].

Les adaptations du métabolisme maternel supposent une augmentation et une redistribution adéquate des flux sanguins principalement dans le cœur, la mamelle, le tractus digestif et le foie. Elles résultent de la mise en place de régulations coordonnées du métabolisme des différents tissus et organes assurant à la mamelle un approvisionnement prioritaire en nutriments [95]. Ces modifications résulteraient de l'action combinée de l'insuline, de la GH, de la T4 et des GC qui joueraient un rôle de support métabolique [29].

DANAMUR et MARTINET ont montré que l'interruption des voies nerveuses entre la glande mammaire et le complexe hypothalamo-hypophysaire est compatible avec le maintien d'une sécrétion lactée abondante chez la chèvre et la brebis ce qui indique que les mécanismes physiologiques de l'entretien de la lactation sont différents entre les petits ruminants et les espèces de laboratoires (rate, souris) où les réflexes neuroendocriniens d'origine mammaire sont indispensables au maintien de la sécrétion. Ils ont montré aussi que l'hypophysectomie durant la lactation produit une chute considérable de la production laitière et l'arrêt rapide des phénomènes sécrétoires [39].

1.3.2.3.1. Contrôle hormonal de la galactopoïèse :

1.3.2.3.1.1. PRL :

Chez les ruminants, le rôle galactopoïétique de la PRL paraît être mineur. Aucune relation n'a pu être établie entre l'importance du pic observé après la traite et la quantité de lait produite. Tout au moins, l'injection de la Bromocriptine en cours de lactation inhibe le pic de PRL de la traite mais les productions laitières restent inchangées ou diminuent légèrement. La PRL induit donc la lactation naturelle mais ne l'entretient pas. Chez la brebis cependant l'inhibition de la production de lait semble être beaucoup plus nette. La chute de la PRL en post-partum est beaucoup plus lente que chez la vache. Ce fait a été imputé à une fréquence des tétées beaucoup plus élevées [38].

La PRL jouerait un rôle galactopoïétique intermédiaire par la régulation du métabolisme minéral où elle favoriserait en gestation l'absorption intestinale et le transfert placentaire de Ca^{++} , mais elle n'aurait pas d'effet direct sur le tissu adipeux ovin [95].

1.3.2.3.1.2. GH :

Cette hormone s'est révélée galactopoïétique chez les ruminants en raison vraisemblablement de son rôle stimulant sur la multiplication et le métabolisme cellulaire de la mamelle. Elle est indispensable pour le maintien de la lactation et ses concentrations plasmatiques sont positivement corrélées avec la production laitière. En effet, en cours de lactation, des concentrations plus élevées chez le bétail laitier que chez le bétail viandeux ont été signalées [38] ; [57] ; [47] ; [17].

1.3.2.3.1.3. GC :

La parturition s'accompagne d'une augmentation importante des GC. Une suppression des GC circulants à la parturition réduit très nettement l'intensité de la montée laiteuse, ce qui démontre que c'est la présence des GC mais pas nécessairement leur augmentation qui est indispensable à cette période [1].

1.3.2.3.1.4. Hormones thyroïdiennes :

Elles sont requises pour une production laitière maximale car elles augmentent l'activité métabolique de la glande mammaire par rapport aux autres tissus ; une thyroïdectomie entraîne une diminution de la production laitière [54].

1.3.2.4. Involution de la glande mammaire :

L'involution normale du tissu alvéolaire au cours de la lactation est plus ou moins rapide selon les espèces. La disparition totale des alvéoles est lente chez les ruminants (3 à 4 semaines chez la brebis) [48].

1.3.2.4.1. Mécanisme du tarissement de la sécrétion de lait :

L'arrêt de la synthèse de lait est déterminé par trois groupes de facteurs : nutritionnels, hormonaux et locaux, de nature mécanique ou chimique : en cas d'apports alimentaires insuffisants, le tarissement peut être spontané.

Habituellement cependant, une baisse brutale de l'alimentation est suffisante pour entraîner un arrêt de la sécrétion de lait. Semblable observation est faite en cas de diminution de l'abreuvement. Mais diète alimentaire ou hydrique ne sont pas directement responsables de l'involution mammaire. Des facteurs hormonaux ont également été impliqués. Il est bien connu que la gestation est un facteur qui déprime la lactation. Outre l'augmentation des besoins liés à la croissance du fœtus, cet effet dépresseur est surtout attribué à la P. Celle-ci pourrait en effet exercer un effet négatif sur la sécrétion de PRL par l'antéhypophyse. Mais davantage elle limiterait le nombre de récepteurs mammaires à la PRL et occuperait une partie des récepteurs aux corticoïdes. Une baisse de production de PRL par l'antéhypophyse est également observée quand la glande est moins stimulée (tétée). Enfin, l'arrêt de la traite entraîne une augmentation de la pression intramammaire et une distension de la mamelle pendant 4 à 5 jours. Cet effet mécanique pourrait être responsable d'une altération du cytosquelette des lactocytes. Mais le lait pourrait rester en contact avec les lactocytes et exercer une action chimique inhibitrice imputable à certaines substances tels l'acide orotique et la β -lactoglobuline ou des protéines plus spécifiques telles les FIL (Feedback Inhibitors of Lactation). La lactation cessera tout à fait avec l'arrêt du vide des canaux mammaires au moment du sevrage ou du tarissement [38].

Progressivement, les cellules épithéliales mammaires meurent par apoptose, le tissu mammaire régresse et la matrice extracellulaire se dégrade. Dans un premier temps disparaissent les cellules alvéolaires différenciées, puis les cellules non différenciées (cellules myoépithéliales, fibroblastes) et la lame basale ; cette deuxième étape est inhibée par l'administration de corticoïdes [96] ; [38]. Au fur et à mesure que les cellules mammaires disparaissent, la production lactée diminue ; étant donné que la quantité de lait produit est directement corrélée au nombre de cellules sécrétoires fonctionnelles [38].

1.3.2.4.2. Mamelle involuée :

Elle se caractérise par une inactivité sécrétoire des lactocytes. Celle-ci est de deux semaines environ. Histologiquement, les lumières alvéolaires ont disparu. Les lactocytes forment des amas cellulaires qui ont la même apparence que les boutons alvéolaires néoformés pendant la seconde moitié de la première gestation [38]. Le tissu alvéolaire se dégénère et se remplace par du tissu adipeux et la glande mammaire s'envahit par des macrophages et des lymphocytes. Ces derniers participeront à la production d'Ig lors de la phase colostrale du cycle reproductif suivant, alors qu'une nouvelle masse glandulaire se développera dans le tissu adipeux au cours de ce cycle [48].

CHAPITRE 2

ETUDE DES MAMMITES OVINES

2.1. Définition des mammites :

La mammite peut se définir par l'état inflammatoire d'un ou de plusieurs quartiers de la mamelle, qu'elle qu'en soit d'origine traumatique, physique ou biologique, le degré de gravité clinique ou subclinique, l'évolution chronique, aiguë ou suraiguë ou la terminaison c.à.d. la guérison apparente ou réelle ou la mort de l'animal ; et qui entraîne une diminution ou une perte de la fonction ou de la production laitière. Par opposition, sera considérée comme normale, une mamelle sans signe visible d'un état pathologique avec un lait exempt d'agents pathogènes et des caractéristiques cellulaires et physico-chimiques normales. L'origine la plus fréquente de mammites est la pénétration d'une bactérie dans un ou plusieurs quartiers par le canal du trayon [6] ; [97] ; [5].

2.2. Etiologie, épidémiologie et contrôle :

Cette partie concerne les mammites « classiques », à l'exclusion des mammites mycoplasmiques, dont l'épidémiologie et le contrôle sont différents.

2.2.1. Aspects descriptifs :

2.2.1.1. Etude clinique (l'animal malade) :

Il existe trois grands types de formes cliniques chez les ovins (suraiguë ou aiguë, subaiguë et chronique) et, par ailleurs, des formes subcliniques.

Trois types de symptômes se présentent classiquement :

a-symptômes généraux : modifications de l'état général : température plus ou moins élevée, avec ou sans appétit, arrêt de rumination et, quelquefois, décubitus et un état de choc.

b- symptômes locaux (mammaires) : signes classiques d'une inflammation aiguë au niveau de la mamelle : tuméfaction (gonflement), chaleur, douleur et rougeur.

c-symptômes fonctionnels : se traduisant par des modifications notables au niveau de la quantité et de la qualité (aspect) du lait principalement (présence de grumeaux, pus, sang ou caillots sanguins), et/ou des changements des concentrations en germes et en cellules.

Les symptômes généraux, locaux et fonctionnels sont du même type que chez la vache. Cependant, chez les ovins, les symptômes locaux peuvent faire l'objet d'un examen clinique standardisé beaucoup plus facile que chez la vache, compte tenu du moindre volume de la mamelle et de la facilité de palpation. Ainsi, les symptômes aigus bien sûr, mais surtout les symptômes chroniques doivent être régulièrement recherchés, car ils pourront guider certaines actions d'élimination. Ces symptômes sont les suivants :

-déséquilibre de la mamelle (asymétrie), à observer avant la traite,

-indurations nodulaires ou focales,

-hypertrophie des nœuds lymphatiques rétro-mammaires, ces 2 derniers symptômes devant être recherchés après la traite.

Il est exceptionnel d'observer des symptômes mammaires pathognomoniques ; certains sont au plus évocateurs (mammites gangreneuses par exemple).

La mammite clinique entraîne systématiquement de signes fonctionnels, avec présence ou non de signes locaux sur la mamelle et de signes généraux [6] ; [9] ; [97] ; [98].

2.2.1.2. Epidémiologie descriptive (l'élevage malade) :

2.2.1.2.1. Taux d'atteinte (prévalence et persistance) :

2.2.1.2.1.1. Mammmites cliniques :

Prévalence :

En situation normale, le taux annuel de cas cliniques en élevages ovins ne dépasse pas 5 % des animaux, valeur notablement inférieure à celle observée chez la vache laitière. Il s'agit en général de cas sporadiques de mammmites bactériennes [9]. L'incidence moyenne des cas cliniques est, quand à lui, faible (en général inférieure à 10 %) [99].

Dans les cas épizootiques ou enzootiques (moins de 1 % des élevages), la morbidité peut atteindre ou dépasser 50 % de l'effectif, le plus souvent lors d'infections dues à *Staphylococcus aureus*, et, occasionnellement, à d'autres agents (*Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus fumigatus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus suis*) [9].

Persistance :

La persistance en lactation reconnaît globalement les mêmes principes chez les 3 espèces de ruminants laitiers : les staphylocoques, ainsi que certaines espèces de streptocoques (*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, ...) persistent longuement dans la mamelle après l'épisode clinique initial, tandis que les entérobactéries colonisent brièvement la mamelle [100].

La persistance spontanée au cours de la période sèche est peu documentée mais est probablement élevée (60 % ou plus) [9].

L'élimination des mammmites pourrait avoir lieu pendant la période sèche qui dure 3 à 5 mois chez la brebis laitière [9].

2.2.1.2.1.2. Mammites subcliniques :

Prévalence :

Variable et actuellement mal connue, la prévalence des mammites subcliniques peut cependant être estimée chez la brebis laitière à l'aide des CCS (comptage des cellules somatiques) de tank, réalisés systématiquement plusieurs fois par mois dans tous les élevages depuis 1990 dans les bassins des Pyrénées-Atlantiques et de Roquefort [101] ; [102] ; [99]. Les moyennes arithmétiques de ces CCS, tous élevages et tous stades de lactation confondus, sont comprises entre 600 et 800 000 cellules/ml en fonction des années. D'après les résultats préliminaires menés par BERBONIER *et al.*, ces valeurs correspondent à une prévalence moyenne des mammites subcliniques comprise entre 20 et 30 % [9]. Les IMSC (infections mammaires subcliniques) sont donc prépondérantes [99].

Persistance :

En lactation, la persistance des mammites subcliniques est généralement élevée, compte tenu de l'origine principalement staphylococcique de ces infections. Chez la brebis laitière, une étude conduite sur 338 demi-mamelles ayant fait l'objet d'analyses bactériologiques mensuelles pendant toute la lactation a montré que 40 % des infections subcliniques persistaient au moins 3 mois [9].

Au cours de la période sèche, la persistance des mammites subcliniques a également fait l'objet de quelques travaux récents. Le taux d'élimination spontanée des infections est estimé à 60-67 % des demi-mamelles [103] ; [104]. Hormis les cas de substitution d'infection pendant la période sèche, le taux de « stérilisation » est approximativement de 45 % [103].

2.2.1.2.2. Facteurs de variation des taux d'atteinte :

2.2.1.2.2.1. Facteurs liés aux animaux :

Stade de lactation :

L'incidence dépend dans une certaine mesure du stade de lactation.

-tout d'abord, on ne retrouve pas une forte augmentation d'incidence au cours de la période de péri-partum. Des cas sporadiques existent, bien sûr, et doivent être distingués d'infections mammaires contractées lors de la campagne laitière précédente.

-en revanche, le stade de plus forte incidence est en général constitué par la période suivant la mise à la traite. Plus précisément, pendant ou après l'allaitement, durant en moyenne un mois, selon la pratique éventuelle de l'allaitement-traite.

-enfin, la période de tarissement ne connaît pas une augmentation d'incidence aussi importante que chez la vache laitière. Le tarissement est conduit, soit de manière traditionnelle par espacement des traites, soit brutalement selon le modèle bovin. Dans le second cas, des problèmes peuvent survenir, lorsque ce tarissement brutal est précoce et/ou mal conduit, en particulier s'il est associé à des injections intramammaires réalisées dans des conditions d'hygiène insuffisantes.

Dans les cas rares et très particuliers de mammites mycosiques et à *Pseudomonas aeruginosa*, l'incidence est maximale en début et/ou en fin de période sèche [105] ; [106] ; [107] ; [108].

Numéro de lactation :

Une augmentation de la prévalence avec le numéro de lactation a souvent été observée chez la brebis [105] ; [106] ; [107] ; [108].

Conformation de la mamelle :

L'étude des différences de taux d'atteinte en fonction des caractères morphologiques tels le diamètre du canal du trayon, leur implantation, la vitesse de traite et la position des quartiers, n'a fait l'objet que de peu de publications [98].

2.2.1.2.2.2. Facteurs liés au milieu :

Ce sont probablement les plus importants : l'incidence et la persistance varient fortement selon le type d'élevage. Ces relations, acquises chez la vache laitière, manquent encore de démonstration.

L'incidence des infections « non spécifiques » est liée à certaines mesures importantes de prévention : conception et réglage de la machine à traire et technique de traite.

D'autre part, la persistance est directement fonction des mesures mises en place pour éliminer les infections, dont les plus fréquentes persistent longtemps : traitements, réforme.

L'importance des principaux facteurs de variation du taux d'atteinte décrits ci-dessus est à mettre en relation avec les spécificités étiologiques des mammites des ovins [98].

2.2.2. Aspects analytiques :

2.2.2.1. Etiologie (les germes dans la mamelle) :

Les germes les plus fréquemment en cause sont : *Staphylococcus aureus* à coagulase positive, pasteurelles, *Clostridium septicum*, *Escherichia coli*, SCN (staphylocoques à coagulase négative) principalement *S. epidermidis*, *Salmonella species*, *Streptococcus spp.* (*Streptococcus uberis*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*,...), *Actinomyces (Corynebacterium) pyogenes*, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Listeria monocytogenes*, *Leptospira (L. hardjo)* et *Mycoplasma* [98].

D'autres agents infectieux ont été incriminés dans les mammites ovines. Le plus souvent, il s'agit de bactéries (*Bacillus spp*, *Proteus spp*, *Histophilus ovis*, *Actinobacillus seminis*, *Pseudomonas aeruginosa*,...), mais on connaît également des mammites dues au virus de la Maedi (mammitte interstitielle chronique indurative) et à *Aspergillus fimigatus* [98].

2.2.2.1.1. Mammites cliniques :

On relève la nette prépondérance de *Staphylococcus aureus* dans les mammites cliniques (30 à 50 %) [9]. Il a été isolé également dans 16,7 à 57,5 % des cas. Les SCN, « pathogènes mineurs » chez la vache laitière, sont isolés dans 10,3 à 52,6 % des cas de mammites cliniques. La fréquence des streptocoques (pathogènes majeurs), pasteurelles et *E. coli* est faible [109].

Les travaux de BERGONIER *et al.*, conduits depuis 1990 dans les deux bassins ovins laitiers continentaux français, confirment le rôle majeur de *S. aureus*. Dans les cas d'allure épizootique, ils ont aussi observé l'intervention de *Streptococcus uberis* et *Streptococcus suis*, principalement. Enfin, notons le cas particulier des mammites cliniques dues à *A. fimigatus* et *P. aeruginosa* [9].

Au total, l'étiologie des mammites cliniques des ovins présente des différences importantes par rapport à la vache laitière, l'ensemble de pathogènes majeurs de la vache étant retrouvé chez les petits ruminants avec des prévalences différentes :

- prépondérance des staphylocoques et en particulier de *S. aureus*, à l'origine de mammites suraiguës à subaiguës,
- rôle avéré des SCN comme agents, fréquents et de pathogénicité variable, de mammites aiguës à subaiguës,
- rôle réduit des streptocoques, « pathogènes majeurs » les plus fréquents chez la vache laitière,
- rôle très faible des entérobactéries, et des germes à Gram négatif en général [9].

2.2.2.1.2. Mammites subcliniques :

Chez la brebis laitière (tableau 2.1), les SCN sont les germes les plus souvent isolés, 36,5 à 93 % des cas [110] ; [103] et 60 à 90 % des cas [9]. *S. aureus* vient au deuxième rang, représentant souvent des mammites devenues chroniques [110] ; [103]. On confirme le rôle étiologique prépondérant des SCN dont 90,7 % des germes isolés étaient des SCN et la faible prévalence des germes pathogènes majeurs dont *S. aureus* ne représente que 4,8 % des staphylocoques isolés [99] ; [111] ; [112] ; [113] ; [108]. Dans l'ordre de fréquence décroissant, on trouve ensuite les streptocoques, *E. coli* et les corynébactéries [110] ; [103]. Par ailleurs, les streptocoques et surtout les entérobactéries sont rarement isolés [9].

Les travaux menés en France confirment ces données : en fonction des études, les SCN représentent entre 80 et 90 % des isollements ; *S. aureus*, *Streptococcus spp.* et des entérobactéries sont ensuite isolés, dans cet ordre. Au sein des SCN, *S. epidermidis* est l'espèce la plus fréquemment isolée, au tarissement ou à la mise bas, et représente au total l'espèce la plus prévalente (31 à 40 % des staphylocoques) dans la majorité des élevages [114] ; [108] ; [110] ; [103]. *S. epidermidis* est d'autre part l'espèce de SCN la plus fréquemment associée (70 % des cas) à des CCS élevés, supérieurs à 1 million de cellules/ml. On conclut que *S. epidermidis* présente la prévalence et la pathogénicité les plus élevées. Pour les autres espèces de SCN, la distribution des CCS est équilibrée autour de la valeur de 500 000 cellules/ml. *S. epidermidis* est considéré comme l'une des espèces de SCN les plus pathogènes [114] ; [99]. Chez la vache laitière, *S. epidermidis* est le SCN dominant en l'absence d'antisepsie des trayons à la fin de la traite, pratique exceptionnelle chez la brebis [115].

Tableau 2.1 : Prévalence et étiologie des mammites subcliniques de la brebis laitière [9].

Auteurs	année	Pays	Nombre brebis	Nombre élevages	Type de traite	Nombre échantillons	Prévalence (% brebis)	Stériles (%)	SCN (%)	<i>S. aureus</i> (%)	Strept. (%)	<i>E. coli</i> (%)	Coryn. (%)	Autres (%)
Mameli et Cosseddu	73	Italie	260		m			57,5	72,9	5,4	8,2			13,5
Fruganti et al.	85	Italie	15		m	300		75,0	51,8	26,7	20,0			
Baysal et Kenar	89	Turquie	3627	13	m	288	7,1	36,1	62,5	13,6	6,0	6,0	3,8*	6,0
Bor et al.	89	Israël	88	1	M	88	55,0	45,0	93,0	4,0	0,2	0,5		0,8
Deutz et al.	90	Autriche	404		M et m	404		81,2	36,5	49,5	9,7	2,0		2,2
Otto	91	Allemagne	315		M	622		58,0	39,2	1,6	17,8	2,6		38,8
Schoder et al.	93	Autriche	201	4	M	2440	8,9	91,1	59,6	25,3	12,1			3,0
Cosseddu et al.	94	Italie	205	14	M et m	410		75,4	68,0	3,0	4,0			4,0
De la Cruz et al.	94	Espagne	466	12		932	36,7	74,8	79,1	4,1	1,5		0,5	14,8
Eitam	94	Israël	482	5	M	947		77,3	66,0	12,4	1,0	7,8	0,5*	11,0
Mavrogenis et al.	94	Chypre	100			1066		91,2	66,0	22,0		8,0	1,0	3,0
Bergonier et al.	94a	France	169	2	M	2271		80,1	80,0	2,8				17,3
Bergonier et al.	94b	France	655	9	M	1310		85,6	91,5	5,3	0,5			2,6
Fthenakis	94	Grèce	760	8	M		11,0		40,9	16,7	9,0	9,0		24,0

M = traite mécanique

m = traite manuelle

Case vide = donnée non communiquée

Strept. = streptocoques

SCN = staphylocoques à coagulase négative

Coryn. = corynébactéries

* = *Actinomyces pyogenes*

On peut finalement résumer les caractéristiques de l'étiologie des mammites subcliniques de la brebis comme suit [9] :

-rôle prédominant des staphylocoques, les SCN étant plus fréquents que *S. aureus* (à l'inverse de ce qui est observé pour les mammites cliniques). Les SCN et, tout particulièrement, *S. epidermidis*, occupent un rôle étiologique majeur dans les IMSC chez la brebis. Ils sont caractérisés par une forte prévalence relative, une pathogénicité variable et une persistance justifiant une action d'élimination au tarissement. Les profils de CCS de demi-mamelle et de mamelle couvrant la lactation peuvent constituer de bons outils non seulement pour le dépistage des IMSC, mais aussi pour la prédiction de leur persistance. Ainsi, une élimination sélective de ces infections au tarissement (thérapeutique ou réforme) pourrait être raisonnée, dans les troupeaux de brebis laitières caractérisés par de grands effectifs, en particulier si nous confirmons que le taux de nouvelles infections reste faible ou modéré [99] ; [9].

-contrairement à la vache laitière, rôle limité des streptocoques,

-enfin, comme chez la vache laitière, les entérobactéries et autres germes sont peu fréquents [9].

En conclusion, à propos de l'étiologie des mammites chez les ovins, les staphylocoques sont responsables de la majorité des mammites cliniques et subcliniques, que ceux-ci soient traités à la machine, à la main ou qu'ils allaitent. Les sources de ces germes et les modalités de leur transmission doivent donc être maintenant envisagées [9].

2.2.2.2. Epidémiologie analytique (les germes dans l'élevage) :

2.2.2.2.1. Réservoirs de germes :

-les réservoirs primaires, sources majeures et pérennes, sont principalement constitués par les mamelles infectées et les lésions infectées des trayons, pour les staphylocoques (ainsi que *Streptococcus agalactiae* et *dysgalactiae*). Cependant, les staphylocoques sont également présents sur la peau et les

muqueuses non lésées et persistent dans les canalisations et lactoducs de la machine à traire, même correctement nettoyée et désinfectée [116] ; [100].

Les autres germes sont présents dans l'environnement, principalement la litière, les fourrages moisissus ou l'air (entérobactéries, entérocoques, *A. fumigatus*), et l'eau (*P. aeruginosa*).

Enfin, *S. uberis* et *Actinomyces pyogenes* sont des bactéries à réservoirs mixtes, mamelles infectées, litière, bâtiments.

-les réservoirs secondaires sont les sites occupés de façon transitoire par les germes ; il s'agit surtout du matériel de traite (manchons trayeurs usagés), voire des mains du trayeur (traite manuelle), en particulier pour les staphylocoques.

-les facteurs associés aux sources mammaires, prépondérantes compte-tenu du rôle majeur des staphylocoques, constituent l'ensemble des pratiques d'élevage impliquées dans l'introduction ou la persistance des micro-organismes dans ou sur la mamelle.

Les principaux facteurs de persistance des germes dans les mamelles infectées sont liés, d'une part, à une insuffisance de la détection précoce des mammites et, d'autre part, à des défauts d'élimination (traitement, réforme).

Les principales lésions des trayons sont de nature infectieuse chez les ovins : staphylococcie cutanée, ecthyma ou papillomatose. Les lésions dues aux conditions de traite (éversions aiguës, grimpage) ou d'habitat (blessures, gerçures,...) sont moins fréquentes que chez les bovins. Par ailleurs, la persistance des bactéries dans les lésions des trayons est favorisée par l'absence d'antisepsie en fin de traite [9].

-les facteurs associés aux sources extra-mammaires (environnement), moins importantes chez les brebis, sont, pour mémoire, principalement liés à la conception et à l'entretien du logement.

2.2.2.2.2. Facteurs de la susceptibilité :

2.2.2.2.2.1. Facteurs de la réceptivité :

La réceptivité est favorisée par l'ensemble des facteurs intervenant sur les défenses siégeant au niveau du trayon.

Facteurs liés à l'animal :

Ces facteurs, d'origine intrinsèque, sont assez bien connus chez la vache et en cours d'évaluation chez les brebis : il s'agit des variations individuelles tenant soit à la conformation du canal du trayon (diamètre, élasticité du sphincter, replis de la muqueuse), soit à son fonctionnement (renouvellement des assises cellulaires kératinisées et flux de lait) [9].

Facteurs liés au milieu :

En lactation, le premier facteur est la traite mécanique, c.à.d. une mauvaise utilisation de la machine à traire [98] ; [9]. D'une part, les manchons trayeurs peuvent provoquer des traumatismes répétés, des microhémorragies ou des érosions si le niveau de vide ou les caractères de pulsation ne correspondent pas aux normes. D'autre part, la technique de traite, en particulier la surtraite, pourrait être incriminée comme facteur favorisant l'apparition de lésions du canal du trayon. Chez les petits ruminants, les informations objectives manquent [9].

Le second facteur concerne la technique et le traitement au tarissement. Chez les ovins, dans le cas général, le tarissement ne constitue pas une période à risque. En revanche, l'intégrité des défenses du canal du trayon peut être atteinte en cas d'injections diathéliques traumatiques [9].

2.2.2.2.2. Facteurs de la sensibilité :

La sensibilité est favorisée par l'ensemble des facteurs intervenant sur les défenses cellulaires et humorales de la mamelle.

Facteurs liés à l'animal :

Ces facteurs, méconnus chez les brebis, traduisent des différences individuelles relatives à l'immunité mammaire, en particulier à l'activité phagocytaire des polymorphonucléaires neutrophiles du lait [9].

Facteurs liés au milieu :

Le principal facteur, régulièrement évoqué chez la vache laitière, est la rétention de lait. Chez les brebis, les observations réalisées en élevages, dans certains cas de mammites épizootiques, confirment l'importance d'une extraction correcte du lait, dépendant en particulier du volume et de la position de la griffe. D'autre part, la morphologie mammaire peut favoriser la sous traite : chez la brebis laitière, la position parfois presque horizontale des trayons entraîne la coudure de leur partie proximale et une vidange insuffisante de la partie inférieure de la citerne de la glande. Enfin, toute douleur liée à des lésions des trayons gêne la vidange de la glande [9]. L'ecthyma contagieux ou toute autre atteinte cutanée, peuvent également toucher le trayon et entraîner un refus de la tétée, favorisant ainsi l'apparition d'une mammite par rétention de lait [98].

2.2.2.2.3. Modalités de la transmission :

2.2.2.2.3.1. Mécanismes de dissémination :

Le principal facteur de dissémination des germes est constitué par la traite. Les germes sont principalement véhiculés par les manchons trayeurs ou les mains du trayeur, phénomène aggravé en l'absence de désinfection et de renouvellement adéquats [9]. Les agneaux souffrant de lésions buccales surinfectées (ecthyma contagieux), ou passant d'une brebis porteuse de germes à une autre saine, favorisent la contamination des brebis au sein du troupeau [98].

2.2.2.2.3.2. Modes de pénétration :

A l'exception des infections générales à tropisme mammaire (lentiviroses, mycoplasmoses), la pénétration du germe a lieu principalement par le canal du trayon ou à partir d'une lésion cutanée [98] ; [9]. Cependant, l'importance relative de la multiplication active (progression ascendante des bactéries) et du phénomène d'impact n'est pas connue chez les brebis. En fin de traite, la pratique de l'égouttage, largement répandue, et la technique de

dépose des faisceaux trayeurs (le plus souvent sans coupure préalable du vide) provoquent de nombreuses entrées d'air à l'origine du phénomène d'impact [9].

Gardons cependant en mémoire que la prévalence et l'étiologie (staphylocoques) des mammites des brebis traites manuellement ou qui allaitent ne diffère pas significativement de celles traites à la machine [9].

Finalement, le principal modèle de mammite chez les brebis est représenté par les mammites « de réservoirs » ou mammites « de traite » [9].

2.2.3. Aspects opérationnels :

2.2.3.1. Diagnostic :

2.2.3.1.1. Diagnostic individuel :

2.2.3.1.1.1. Détection des symptômes (diagnostic clinique) :

Le diagnostic clinique repose sur la mise en évidence des symptômes généraux, locaux (inspection et palpation de la mamelle) ou fonctionnels. Ceux-ci peuvent facilement être mis en évidence en examinant les premiers jets de lait dans un bol à fond noir en début de traite.

L'examen clinique des mamelles devrait être réalisé au moins en début et en fin de campagne, car l'un des principaux problèmes du contrôle des mammites réside dans un défaut d'élimination des infections.

Rappelons que la mise en évidence des différents types de symptômes ne permet d'établir qu'un diagnostic d'affection de l'organe et non, dans le cas le plus général, la nature précise du germe en cause [9].

2.2.3.1.1.2. Détection de l'inflammation :

Les CCS du lait constituent, chez les brebis, un bon outil de dépistage des infections subcliniques, c'est un marqueur de l'état inflammatoire de la mamelle [117] ; [9].

L'évaluation de la fiabilité des CCS pour la détection de l'inflammation mammaire, c'est-à-dire pour le dépistage de l'infection, nécessite de tenir

compte des facteurs non infectieux de variation : par ordre d'importance décroissante, le stade de lactation, le numéro de lactation et divers facteurs d'élevage. Toutefois, l'influence de ces facteurs reste mineure par rapport au rôle des infections mammaires [117].

Concernant les seuils de dépistage pour l'utilisation pratique des CCS, deux types d'études ont été publiés : la majorité des auteurs propose un seuil ponctuel permettant la meilleure discrimination instantanée entre les mamelles ou demi-mamelles saines et infectées. La seconde stratégie consiste à définir et proposer une règle de décision plus complexe, telle qu'elle est utilisée chez la vache laitière, distinguant 3 classes d'animaux (« sains », « douteux » et « infectés ») au vu de plusieurs valeurs de CCS réalisés mensuellement sur l'ensemble de la lactation. Cette seconde méthode semble plus pertinente, compte-tenu de la très forte prévalence des SCN, dont le pouvoir pathogène est variable et de l'existence de facteurs non infectieux de variation. Il faut donc s'interdire toute conclusion hâtive fondée sur un seul (ou deux) résultat (s) de CCS [9].

Seuils de dépistage chez la brebis laitière :

Les travaux définissant un seuil ponctuel, discriminant en fait les mamelles « saines » des mamelles « infectées » et « douteuses », proposent des valeurs variant de 200 à 500 000 cellules/ml [118] ; [108] ; [119]. Les valeurs globales de ces tests (pourcentages de bonnes décisions), lorsqu'elles sont fournies ou calculables, varient entre 79 et 88 %.

Des études proposant une règle de décision incluant une classe de mamelles « douteuses » ont été conduites en France, dans les deux bassins laitiers continentaux (sur un total de 2271 prélèvements). Une des règles de décision est alors la suivante : une demi-mamelle est « saine » si tous ses CCS sauf 1 sont inférieurs à 500 000 cellules/ml, « infectée » si au moins 3 CCS sont supérieurs à 1 million de cellules/ml et « douteuse » dans tous les autres cas. La valeur globale de cette règle est de 79,2 % [110] ; [99].

Des résultats préliminaires concernant une règle de décision équivalente dans son principe, mais relative aux mamelles entières, sont disponibles.

Plusieurs seuils doivent être proposés, permettant de privilégier soit la sensibilité, soit la spécificité, soit encore les valeurs prédictives du test. Le seuil inférieur, différenciant « sain » et « douteux », est compris entre 400 et 500 000 cellules/ml. Le seuil supérieur est compris entre 800 000 et 1 million de cellules/ml. La valeur globale de ces règles est comprise entre 80 et 84 % [9].

Les CCS constituent donc un bon outil de dépistage des infections mammaires subcliniques chez les brebis, à condition de répéter les comptages et d'utiliser 2 seuils définissant 3 classes. Chez la brebis laitière, la valeur globale de ce test et les seuils sont équivalents à ceux de la vache laitière [120] ; [121] ; [122] ; [123] ; [109] ; [124].

2.2.3.1.1.3. Détection de l'inflammation : CMT (california mastitis test) :

Le CMT permet une évaluation semi-quantitative du contenu cellulaire d'un lait, par observation de l'intensité de la floculation de l'échantillon de lait après ajout d'un détergent ; il est réalisable par le producteur [120] ; [121] ; [122] ; [123] ; [109] ; [124].

2.2.3.1.1.4. Détection de l'infection (bactériologie du lait) :

Compte-tenu du coût élevé des analyses, parfois équivalent au prix d'un animal de réforme, le recours à la bactériologie lors de mammites sporadiques est exceptionnel. En revanche, lors d'épizootie de mammites, une recherche étiologique au laboratoire est indiquée, car les causes potentielles sont multiples (bactéries « classiques », mycoplasmes, champignons, levures, virus) et les symptômes exceptionnellement pathognomoniques. De plus, dans ces cas, la thérapeutique et la prophylaxie dépendent étroitement de l'agent responsable [120] ; [121] ; [122] ; [123] ; [109] ; [124].

2.2.3.1.1.5. Concordance entre CMT et CCS :

Les études menées chez la brebis concluent à la bonne aptitude du CMT à classer les laits en fonction des CCS, surtout si l'on utilise une grille de lecture simplifiée : 87 et 92 % de bonnes décisions respectivement pour les scores « 0 » et « +/- » (< 250 000 cellules/ml) d'une part, et « + », « ++ » et « +++ » d'autre part [120] ; [121] ; [122] ; [123] ; [109] ; [124].

2.2.3.1.1.6. Concordance générale CMT-bactériologie :

Elle est comprise entre 60 et 80 %. La valeur prédictive négative du CMT serait supérieure à sa valeur prédictive positive.

Le CMT constitue donc un test de dépistage bien corrélé avec les CCS et d'un grand intérêt pour les brebis, chez qui la réalisation de CCS mensuels exhaustifs est difficilement envisageable en routine dans tous les élevages, pour des raisons de coût et de faisabilité. Il doit être mis en œuvre avant la traite pour tenir compte des variations de CCS liées aux fractions de lait. Sa diffusion est actuellement limitée par la difficulté d'interprétation qu'éprouvent certains producteurs. Il convient donc de proposer une règle d'interprétation simplifiée (en 3 classes), de répéter les tests, de comparer les résultats d'une demi-mamelle à l'autre (réduction des variations non infectieuses générales) et de ne se prononcer qu'au vu de résultats concordants [125] ; [126] ; [127] ; [128] ; [129] ; [130] ; [109] ; [131] ; [132] ; [124].

2.2.3.1.2. Diagnostic collectif :

Il n'existe pas encore, chez les brebis, de méthodologie de diagnostic fondée sur l'analyse des CCS de tank et du taux de cas cliniques. Une telle approche est pourtant la solution d'avenir, dans la mesure où les grands effectifs, les cadences de traite et la valeur économique des animaux rendent difficile en routine le développement de techniques de dépistage individuel. L'attention des producteurs doit être attirée sur la nécessité d'enregistrer, en temps réel, les cas cliniques ainsi que les principaux événements ou modifications de conduite d'élevage ayant un lien éventuel avec les CCS (mise à l'herbe, modifications de la machine à traire, vaccinations, traitements, chaleurs,...) [9].

2.2.3.2. Traitement des mammites :

La bibliographie compte plus de recommandations générales et d'observations cliniques (sans lots témoins) que d'essais contrôlés (études cas-témoin). De plus, il n'existe pas, actuellement, de préparations commerciales de traitement intramammaire possédant une AMM (autorisation de mise sur le

marché) chez les brebis ; les éleveurs ne peuvent donc utiliser que les produits destinés à la vache, dont les délais d'attente n'ont pas été définis pour les petits ruminants [46].

Rappelons la nécessité de respecter une hygiène très stricte lors de la mise en œuvre des traitements intramammaires : traite complète de la demi-mamelle, désinfection soignée de l'extrémité du trayon, injection atraumatique du contenu d'une seringue par demi-mamelle, antiseptie finale du trayon par trempage ou pulvérisation [46].

La rentabilité économique du traitement des mammites chez la brebis doit être prise en compte. En effet, les frais à engager sont élevés par rapport à la valeur de l'animal et les chances de guérison ne sont pas garanties. Les enjeux et les modalités du traitement sont différents si l'on est face à une mammite clinique ou à une mammite subclinique [46].

2.2.3.2.1. Traitement des mammites cliniques en lactation :

En pratique, l'objectif est, pour les mammites aiguës ou suraiguës, d'éviter la mort et de permettre la réforme dans de bonnes conditions ; dans les cas de mammites subaiguës, on peut parfois obtenir une récupération fonctionnelle mais, le plus souvent, la réforme doit être envisagée en fin de lactation [9].

2.2.3.2.1.1. Considérations générales :

Deux éléments doivent être pris en compte dans le choix du traitement d'une mammite clinique :

-les symptômes présentés par l'animal : les signes cliniques présentés peuvent orienter sur une étiologie éventuelle, surtout si les symptômes constatés sont graves. De toute façon, il faudra en tenir compte pour choisir de la voie d'administration des antibiotiques. Lors de simple modification de la qualité du lait, un traitement local suffira généralement. Lors de l'inflammation du quartier, le plus souvent traduite par son gonflement ou son induration, vont apparaître des obstacles à la diffusion du produit administré par voie intramammaire. En effet, la congestion du quartier va représenter une gêne à la dispersion du

produit des canaux à lait dont la lumière est souvent totalement obstruée par des résidus inflammatoires (caillots de fibrine). La priorité sera alors donnée à des molécules qui peuvent traverser les endothéliums vasculaires. En revanche, l'inflammation du tissu mammaire par les phénomènes vasculaires associés va favoriser la pénétration des antibiotiques administrés par voie injectable. Lors de mammite avec atteinte du quartier, on peut utiliser soit un produit intramammaire à bonne capacité de diffusion, soit un antibiotique par voie injectable, soit encore une combinaison des deux. Enfin, dans la moitié des cas de mammites graves environ, l'agent infectieux est présent dans le sang, ce qui rend incontournable le traitement par voie injectable. Le plus important est l'intervention précoce dès l'apparition d'une hyperthermie.

-le degré d'ancienneté de l'infection mammaire : lors de mammite clinique, il est important de se demander si l'animal a déjà montré des signes d'infection (tableau 2.2). Les conséquences sur le traitement mis en œuvre seront alors fondamentales [6].

Tableau 2.2 : Orientation thérapeutique en fonction de l'ancienneté de l'infection [6].

Ancienneté de l'infection	Type de traitement
Nouvelle infection	Spectre large ; A adapter selon la gravité de la mammite
Infection déjà ancienne	Traitement ciblé associé souvent à un allongement de la durée
Infection très ancienne (nodule dans le quartier par exemple)	Réforme ou tarissement dès la disparition des signes cliniques

2.2.3.2.1.2. Applications au choix des traitements :

-précocité du traitement : c'est un impératif absolu car la colonisation totale de la mamelle est un phénomène très rapide lors de contamination d'un quartier. La précocité du traitement est donc fondamentale à sa réussite.

-choix de la voie d'administration : il existe deux voies majeures d'administration du traitement antibiotique (tableau 2.3). Chacune a son intérêt et ses défauts [9].

Tableau 2.3 : Voies d'administration des antibiotiques mammaires : avantages et inconvénients [9].

	Avantages	Inconvénients
Voie locale	Moindre consommation d'antibiotiques ; Risque moindre de sélection de résistance ; Administration peu douloureuse ; Concentration d'antibiotiques dans le lait élevée ; Coût de traitement moindre.	Obstacles (caillots, congestion mammaire) à la diffusion du produit ; Risque de contamination lors de la réalisation de l'injection intramammaire ; Traitements répétés qui limitent la diffusion du produit dans la mamelle.
Voie générale	Atteinte de l'ensemble de la mamelle ; Effets possibles sur des infections (cliniques ou subcliniques) localisées aux autres quartiers ; Voie essentielle si risque de généralisation de l'infection à l'ensemble de l'organisme.	Choix limité aux molécules à bonne diffusion mammaire ; Risque plus élevée de sélection de résistance (en particulier de la flore digestive) ; Coût supérieur ; Administration plus douloureuse.

Ce sont les symptômes observés sur l'animal qui orientent la voie d'administration prioritaire. En règle générale, la voie locale suffit lors d'une simple modification du lait, et la voie injectable est prioritaire lors de répercussions de la mammite sur l'état général de l'animal. Lors de gonflement du quartier, on peut opter :

-pour la voie intramammaire seule, pourvu que la spécialité choisie ait de bonnes capacités de diffusion ;

-pour la voie injectable seule, pourvu que l'antibiotique utilisé diffuse bien du sang dans le lait ;

-choisir une combinaison des deux voies [9].

2.2.3.2.1.3. Traitements intramammaires :

Traitement antibiotique ciblé :

Notons tout d'abord que les préparations antibiotiques faisant l'objet d'une AMM pour les petits ruminants sont très rares. On utilise donc des produits pour bovins [46].

Il existe 2 grandes familles de bactéries responsables d'infections mammaires, que l'on peut différencier au laboratoire par une coloration particulière dite coloration de Gram. Cette distinction sera importante à considérer quant aux choix des traitements utilisables contre ces 2 grandes familles d'agents infectieux, les antibiotiques n'étant pour la plupart réellement actifs que contre une seule de ces familles. La confirmation de germes pathogènes chez la brebis est intéressante dans le traitement des mammites [6].

Infections à *Staphylococcus aureus* :

Deux éléments sont à prendre en compte quant au choix du traitement des mammites dues au *Staphylococcus aureus* :

-l'aptitude de ce germe à coloniser le tissu mammaire est particulièrement développée. Dès le 3^{ème} jour suivant son entrée dans un quartier, *Staphylococcus aureus* a traversé l'épithélium mammaire. On peut alors le trouver dans les différents compartiments de la mamelle. Le principal facteur limitant de l'efficacité des traitements sera de parvenir à atteindre ce microbe partout où il se trouve. Le choix devra donc porter sur des antibiotiques à bonne capacité de diffusion, essentiellement le Pénéthamate (ester de Pénicilline G à grand pouvoir de diffusion) et les Macrolides.

-la sensibilité de *Staphylococcus aureus* à la Pénicilline est une information capitale dans la gestion du traitement car une résistance à la Pénicilline va toujours s'accompagner d'une dégradation des niveaux de guérison et ce, quel que soit l'antibiotique utilisé. On observe des taux de guérison 2 à 3 fois supérieurs pour les souches sensibles à la Pénicilline, par rapport à celles qui

s'en avèrent résistantes. En effet, le pourcentage moyen de guérison obtenu lors de mammite clinique chez la vache due au *Staphylococcus aureus* résistant à la Pénicilline est de 30 %, tandis que 60 % pour celle due au *Staphylococcus aureus* sensible à la Pénicilline. La mise en évidence d'une sensibilité à la Pénicilline G va permettre l'emploi de cette molécule ou, plutôt, de son ester, le Pénéthamate, comme traitement de 1^{er} choix : le pronostic de guérison sera alors bon. Les produits à base de Macrolides (Erythromycine, Lincomycine, Pirlimycine, Spiramycine et Tylosine) peuvent également être employés. Tester la sensibilité aux 2 molécules représentatives d'un potentiel de résistance (Erythromycine et Pirlimycine) peut aussi favorablement orienter le choix du traitement.

Dans un élevage, lorsque la souche principale isolée est *Staphylococcus aureus*, un test simple peut être mis en place (test à la Nitrocéfine) : il permet au vétérinaire de vérifier si cette souche est sensible ou résistante aux Pénicillines G et A. La coloration rouge traduit une résistance aux ceux-ci.

Il a été démontré lors de différents essais qu'un allongement de la durée du traitement était positivement associé à une augmentation du taux de guérison pour traiter les infections mammaires à *Staphylococcus aureus* [6].

Infections à streptocoques :

La plupart des streptocoques sont sensibles à la Pénicilline G (antibiosensibilité supérieure à 90 %) qui représente donc la molécule de choix dans la résolution des infections streptococciques. *Streptococcus uberis* est très sensible à la Pénicilline et le nombre de souches résistantes à cette famille d'antibiotiques reste très limité. Cependant, le traitement peut aboutir à un échec et ce, pour 2 raisons majeures :

-la capacité de pénétrer dans les cellules épithéliales de certaines souches, ce qui les préserve du contact avec l'antibiotique ;

-une baisse de la sensibilité à la Pénicilline G, avec la nécessité d'atteindre de concentrations d'antibiotique plus élevées pour obtenir une réelle efficacité.

Ces considérations obligent donc parfois à combiner voie locale et voie parentérale ou à utiliser un allongement de la durée des traitements pour améliorer les chances de guérison. En effet, il a été démontré lors de différents essais qu'un allongement de la durée du traitement était positivement associé à une augmentation du taux de guérison pour traiter les infections mammaires à *Streptococcus uberis*.

Enfin, il est à noter que les entérocoques sont la plupart du temps résistants à la Pénicilline G [6].

Infections à SCN :

Certaines souches de SCN peuvent présenter des niveaux d'antibiorésistance très élevés. Un antibiogramme peut donc être intéressant en cas d'une dominance de ce type de germes dans un élevage, surtout lors d'échecs répétés des traitements [6].

Infections à colibacilles :

Hormis les cas avec répercussions graves sur l'état général (fièvre, abattement et chute de l'appétit) où l'agent infectieux peut passer dans la circulation sanguine, ce qui nécessite un traitement énergique, les mammites cliniques aiguës à colibacilles guérissent le plus souvent aisément, quel que soit l'antibiotique utilisé [6].

En l'absence d'essai contrôlé, il n'est pas possible de montrer l'effet de ces antibiotiques en termes de guérison clinique ou bactériologique chez la brebis ; seules des observations cliniques témoignent de leur efficacité présumée et font état de « récupération », sans que les critères d'appréciation soient toujours clairement définis [46] ; [9].

Traitement anti-inflammatoire :

L'intérêt des AIS (anti-inflammatoires stéroïdiens) présents dans certains injecteurs intramammaires est discuté du fait de la résorption très rapide de ces molécules du tissu mammaire dans le sang [6].

2.2.3.2.1.4. Traitements par voie générale :

Traitement antibiotique :

Plusieurs études de pharmacocinétique ont été conduites permettant de proposer des protocoles thérapeutiques dont l'efficacité reste à confirmer [133]. L'administration de fortes doses de Pénicilline ou de Spiramycine [134] reste parmi les traitements les plus classiquement réalisés en pratique [46].

Les traitements antibiotiques peuvent être complétés par des traites répétées et l'administration d'anti-inflammatoires et d'Ocytocine lors de mammites cliniques plus classiques et même la réalisation de perfusions dans les cas les plus graves [6] ; [135] ; [136]. L'intérêt économique de ces traitements devra être pris en compte [9].

Anti-inflammatoires :

Ils appartiennent à 2 grandes familles : les AIS et les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les premiers sont des dérivés de la Cortisone. Leur pouvoir inflammatoire est très puissant mais ils ont des effets secondaires non négligeables, en particulier un effet négatif sur les défenses naturelles de l'organisme, un pouvoir abortif sur les femelles gestantes dans leur dernier tiers de gestation et une baisse passagère de la production lactée. Les AINS ont beaucoup moins d'effets secondaires, mis à part un pouvoir ulcérogène. Les mammites cliniques s'accompagnent assez souvent d'une inflammation forte des tissus mammaires. L'effet de ces substances se manifeste par une résolution plus rapide des signes cliniques, donc une amélioration du bien-être de la patiente (et, parfois aussi, du trayeur), ainsi que par une reprise plus rapide d'une production normalisée. Il a également été établi que l'un au moins de ces AINS (le Méloxicam) permettait une chute plus rapide et un retour accéléré des numérations cellulaires à des niveaux bas après mammitte clinique. On préférera l'usage des AINS aux AIS en raison des effets néfastes sur l'immunité de ces derniers [6].

Ocytocine :

L'injection de quelques unités d'Ocytocine permet de favoriser la vidange lactée dans les minutes qui suivent son administration. L'élimination du lait avec les bactéries et, parfois, les toxines associées, est un élément indispensable dans la lutte contre les infections mammaires. Répéter les traites lors de mammite clinique et favoriser la vidange lactée représentent des aides significatives dans la thérapie de certaines mammites, en particulier des mammites toxinogènes [6].

Traitement du choc endotoxinique :

Les mammites cliniques de type toxinogène (colibacillaire et gangreneuse) sont connues sous le nom générique de « mammites colibacillaires » et nécessitent en outre le traitement du choc endotoxinique, lorsqu'il s'est établi.

La vie de l'animal dépend alors de la précocité et de l'intensité du traitement. Celui-ci aura 3 grands axes :

- éliminer l'agent infectieux causal ;
- lutter contre le choc lié à la libération massive de toxines ;
- et limiter les dégâts inflammatoires.

Plus le traitement anti-infectieux adapté sera mis en place de façon précoce, moins les 2 derniers aspects auront de l'importance. Plus il sera tardif, plus la vie de l'animal sera menacée, et plus la thérapie sera lourde.

La perfusion de solutés (sérum salé hypertonique) permet de lutter contre l'effondrement de la pression artérielle occasionnée et stimule les grandes fonctions de l'organisme, en particulier hépatique et rénale (lutter contre le choc).

Cette fluidothérapie doit être accompagnée d'une antibiothérapie. En effet, La présence probable d'agents pathogènes dans le sang oriente vers l'utilisation d'antibiotiques bactéricides par voie injectable, l'injection

intraveineuse permettant l'atteinte immédiate de concentrations efficaces aux sites infectieux.

Enfin, l'emballement des mécanismes inflammatoires va conduire à l'emploi d'anti-inflammatoires pour limiter les dégâts collatéraux occasionnés. Dans tous les cas, l'intensité de la thérapie nécessite le recours précoce au vétérinaire traitant. Malgré la gravité des signes, cette dernière permet un rétablissement rapide dans un nombre non négligeable de cas [6].

2.2.3.2.1.5. Autres traitements :

Pommades résolutives :

Ce sont plus des produits de complément (ou de confort) de traitement que des thérapies proprement dites. Ils peuvent aider à la diminution de la congestion ou de l'œdème et, ainsi, diminuer la douleur perçue par l'animal. Leur utilité n'est que très secondaire lors d'infection mammaire. Si l'éleveur désire les utiliser, les conditions d'emploi sont les suivantes : mouiller la peau avec de l'eau tiède ; prendre un peu de pommade dans le creux de la main ou sur les doigts ; l'appliquer sur la peau et masser doucement jusqu'à pénétration complète de la pommade [6].

2.2.3.2.2. Traitement des mammites subcliniques en lactation :

2.2.3.2.2.1. Protocoles de traitements antibiotiques :

Il existe actuellement deux produits commerciaux (tableau 2.4) qui ont obtenu récemment une indication concernant les mammites subcliniques en lactation chez la vache, et pour lesquels on dispose donc de données convaincantes sur leur efficacité [6].

D'autres produits peuvent être utilisés, voire d'autres schémas thérapeutiques selon les circonstances mais ils nécessitent d'être établis par un spécialiste disposant d'un nombre suffisant d'éléments, en particulier pour l'établissement des délais d'attente. Sans une démarche raisonnée incluant l'animal, l'historique et la cause de l'infection, un traitement d'un animal à mammite subclinique en lactation et en aveugle est quasi irrémédiablement voué à l'échec [6].

Tableau 2.4 : Pronostic de curabilité des mammites subcliniques par un traitement en lactation [6].

Produits	STOP M	PIRSUE
Molécule active	Pénéthamate (ester de Pénicilline)	Pirlimycine
Administration	Voie injectable/3 jours	Voie intramusculaire/8 jours
Indications	Staphylocoques sensibles à la Pénicilline	Staphylocoques et streptocoques sensibles aux Macrolides
Délai d'attente (lait)	8 traites	10 traites

L'allongement de la durée d'un traitement est intéressant pour les mammites à *Staphylococcus aureus* et à *Streptococcus uberis*. Cependant, on ne peut pas décider de prolonger un traitement sans connaître les délais d'attente alors applicables. C'est pour cela que, dans la mesure du possible, il vaut mieux utiliser les protocoles développés pour ces indications [6].

2.2.3.2.2.2. Autres traitements :

Il n'existe actuellement aucune donnée disponible et/ou convaincante, respectant une démarche scientifique et codifiée, illustrant l'intérêt d'un traitement ne faisant pas appel aux antibiotiques dans le traitement des mammites subcliniques durant la lactation. En particulier, aucun anti-inflammatoire n'a, à l'heure actuelle, pu faire la démonstration de son utilité dans la réduction à long terme des CCS. En ce qui concerne certaines spécialités homéopathiques, les études disponibles sont très discutables d'un point de vue méthodologique, ce qui dévalorise totalement les conclusions que les auteurs peuvent en tirer [6].

2.2.3.2.3. Traitement des mammites subcliniques au tarissement :

Les traitements par antibiotiques au tarissement ont pour objectif la guérison bactériologique et la prévention des nouvelles infections [9].

A propos de l'efficacité du traitement intramammaire au tarissement, les pourcentages de guérison bactériologique (tous germes confondus) varient, selon les études, de 65 à 95,8 % [137] ; [107] ; [138] ; [109].

Ces résultats confirment l'intérêt des traitements au tarissement pour l'élimination des infections mammaires subcliniques chez les brebis, si on les compare aux taux d'élimination spontanée. De plus, une différence de production de 12,6 litres de lait (pour une durée de lactation standardisée de 120 jours) entre brebis traitées et brebis témoins a été rapportée [109].

Les traitements par voie intramusculaire au tarissement pourraient constituer une alternative intéressante aux traitements locaux, pour des raisons de faisabilité sur de grands effectifs et de réduction des risques de fautes d'hygiène. On ne dispose pas actuellement de résultats d'essais contrôlés [9].

2.2.3.2.4. Facteurs influençant la guérison :

-la localisation des germes dans la mamelle : suite à la contamination d'un quartier, les bactéries impliquées vont avoir une localisation différente selon leurs origines. Ces données sont importantes car c'est l'atteinte de la cible infectieuse qui va constituer le principal facteur limitant aux traitements antibiotiques [6].

-une résistance aux antibiotiques différente selon les agents infectieux : ce phénomène explique plus rarement les échecs thérapeutiques. La résistance aux antibiotiques ne constitue un problème réel que pour *Staphylococcus aureus*. Pour les agents infectieux classiquement isolés d'infections mammaires, la sensibilité aux antibiotiques est en général très bonne [6].

2.2.3.2.5. Risques associés au traitement intramammaire :

L'administration d'une préparation par voie intramammaire n'est pas un acte anodin. Deux conséquences majeures sont à prendre en compte [46] :

2.2.3.2.5.1. Apparition de mammites cliniques :

Si les conditions d'hygiène ne sont pas strictement respectées au moment du traitement, des agents pathogènes opportunistes tels que

Pseudomonas aeruginosa ou *Aspergillus fumigatus* peuvent provoquer des mammites cliniques au cours de la période péri-partum ou parfois au début de la période sèche. Les règles à suivre pour limiter les risques sont :

- désinfection préalable de l'extrémité distale du trayon,
- introduction partielle et atraumatique de l'embout de la seringue,
- injection d'une seringue complète dans chaque quartier,
- antisepsie du trayon par trempage ou pulvérisation [46].

2.2.3.2.5.2. Délais d'attente et résidus d'antibiotiques :

Les antibiotiques intramammaires ayant la plupart du temps une AMM uniquement pour les bovins, les temps d'attente ne sont pas définis pour les petits ruminants [46].

Traitements intramammaires en lactation :

Après administration de préparations commerciales destinées à la vache, des résidus ont été détectés jusqu'à 112 et 156 heures [139] ; [140] et 136 heures [141]. La durée du délai d'attente devrait donc être double à triple de celle prévue pour la vache. Dans ces conditions, la réglementation européenne impose un délai d'attente de 7 jours après la dernière administration d'un produit intramammaire hors AMM chez un petit ruminant ; cette application apparaît justifiée [46].

Traitements intramammaires au tarissement :

Peu de résultats sont disponibles.

Dans le cas d'un traitement au tarissement, il existe un risque de trouver des résidus dans le lait à la mise bas [46]. Chez la brebis Lacaune, après administration d'une préparation bovine, des résidus ont été retrouvés à la mise bas chez 4 des 190 femelles traitées, mais pas au delà du 3^{ème} jour [142]. Il est donc conseillé d'observer un temps d'attente de 7 jours. Lorsque la période sèche est inférieure à 2 mois, il est recommandé d'attendre 14 jours avant l'utilisation du lait pour la consommation humaine [143].

Le risque de résidus dans le lait chez la brebis est pratiquement nul à la mise bas et, a fortiori, au moment de la livraison (qui suit une période d'allaitement d'au moins 3 semaines) [9].

2.2.3.3. Prophylaxie :

2.2.3.3.1. Prophylaxie médicale :

La vaccination pourrait être une solution pour renforcer l'immunité spécifique de la mamelle. Elle repose historiquement sur l'utilisation d'autovaccins et de vaccins commerciaux, dont l'efficacité n'a jamais été prouvée par des essais contrôlés et reste à démontrer. Cependant, de nombreux travaux sont actuellement en cours visant à mettre au point des vaccins modernes [9] ; [144] ; [145] ; [143].

Un vaccin espagnol [146] a fait l'objet d'un essai terrain comprenant deux injections dans le mois précédant et dans le mois suivant la mise bas. La fréquence des mammites cliniques fut plus faible dans le lot vacciné mais la prévalence des infections subcliniques ne fut pas significativement différente entre les deux lots [109].

2.2.3.3.2. Prophylaxie sanitaire :

La lutte contre les mammites est délicate du fait de la multiplicité de facteurs intervenants dans cette maladie. Pour maîtriser ce problème au sein d'un élevage, il convient donc d'intervenir à tous les niveaux de la chaîne, c.à.d. sur les réservoirs, sur les mécanismes de transmission et sur les facteurs de susceptibilité des mamelles [46]. Les mesures prophylactiques proposées doivent tenir compte des particularités physiopathologiques (étiologie, cytologie) et zootechniques (grands effectifs, groupage des mises bas,...) [9].

2.2.3.3.2.1. Action sur les sources (réservoirs) des germes :

Sources animales :

L'action sur les sources primaires, principalement intramammaires (mamelles infectées), doit porter sur la réduction de l'excrétion intramammaire et de la colonisation des trayons. L'objectif est de réduire au maximum le

nombre de germes. L'élimination des infections intramammaires doit être systématique. Elle repose, plus que chez les bovins, sur la réforme, mais également sur l'antibiothérapie au tarissement.

Ceci passe par diverses mesures :

-détection précoce des infections intramammaires (CMT, CCS au contrôle laitier, etc.) et traitement des mammites cliniques. Les femelles atteintes de mammites subaiguës peuvent être traitées en lactation et réformées ultérieurement si la guérison clinique est partielle.

-lors de mammites sporadiques, les cas sévères doivent faire l'objet d'une réforme immédiate ou, au moins, d'un arrêt de traite. Il faut réformer en priorité les animaux ayant présenté une mammite clinique subaiguë en cours de lactation, les animaux à pis déséquilibrés ou abcédés et les femelles ayant régulièrement présenté des CMT positifs (ou des CCS élevés). En général, on réforme les brebis incurables, c.à.d. répondant à une des deux définitions suivantes :

1-brebis ayant une forte inflammation de la mamelle ou ayant eu une ou plusieurs mammites au cours de la lactation ou présentant des lésions mammaires (abcès, nodules, indurations) ou des défauts de conformation (déséquilibre marqué, trayons surnuméraires, porosité) ;

2-brebis ayant eu une forte inflammation à la lactation précédente et ayant à nouveau une forte inflammation au début de la lactation suivante (1^{er} contrôle laitier) malgré un traitement antibiotique au tarissement.

-traitement au tarissement des mammites subcliniques et cliniques. Le tarissement est en effet la période indiquée pour éliminer les mammites chroniques et subcliniques. Le traitement intramammaire hors lactation devra intéresser prioritairement les autres animaux positifs à l'un des critères des brebis à réformer. Les brebis récidivistes, c'est à dire présentant à nouveau des symptômes chroniques à la mise bas suivante, devront être réformés avant le début de la traite.

D'autre part, on trouve des germes responsables de mammites sur la peau et les muqueuses des animaux sains. La peau des trayons est notamment porteuse de germes, donc le trempage des trayons dans une solution antiseptique avant la traite (pré-trempage) permet de réduire la pression microbienne. Ceci est difficile à mettre en pratique du fait des effectifs souvent importants des troupeaux laitiers. Cependant, il peut être recommandé d'y avoir recours dans certaines situations, notamment en cas de dermatite staphylococcique ou d'ecthyma contagieux, à la désinfection des trayons qui doit alors s'accompagner de l'isolement des brebis atteintes et de leurs agneaux, et éventuellement d'une antibiothérapie.

La lutte contre les infections cutanées des trayons est également très importante mais plus difficile. Le premier objectif doit être d'éviter l'apparition de lésions du tégument (bactériennes, virales, traumatiques). La seconde action vise à lutter contre la contamination secondaire de ces lésions par des bactéries (antisepsie des trayons).

Les agneaux sont également porteurs de germes (staphylocoques, *M. haemolytica*, ...) sur leurs muqueuses buccale et naso-pharyngienne : la charge microbienne peut être limitée en respectant les normes de densité et d'ambiance du bâtiment [145] ; [144] ; [147] ; [148] ; [9] ; [143].

Sources environnementales :

Les germes responsables des mammites peuvent être présents dans l'environnement des animaux, c.à.d. principalement dans les bâtiments d'élevage, les installations de traite et le matériel. L'action contre les sources environnementales nécessite de se conformer aux recommandations relatives à la conception et l'entretien du logement et l'entretien de la machine de traite. Pour diminuer la pression de la flore environnementale, de nombreuses mesures peuvent être prises :

- contrôle de l'ambiance des bâtiments : la ventilation, la température et l'hygrométrie sont des paramètres majeurs dans le développement bactérien,

- respect des normes de densité animale, c.à.d. moins de 1,5 brebis/m² et 0,3 agneaux/m²,

- renouvellement et désinfection régulière des litières,
- nettoyage et désinfection de la machine à traire suivant les prescriptions (attention notamment à utiliser de l'eau potable pour éviter certaines contaminations, par exemple avec *P. aeruginosa*),
- changement régulier des manchons trayeurs, tous les ans s'ils sont en caoutchouc et tous les deux ans s'ils sont en silicone [149] ; [145] ; [145] ; [147] ; [9] ; [143].

2.2.3.3.2.2. Action sur les mécanismes de transmission des germes :

Le passage des germes d'une mamelle à une autre a lieu principalement au cours de la traite.

Les points suivants sont à contrôler pour limiter les possibilités de transmission :

-avant la traite, une mesure efficace mais difficile à mettre en œuvre est l'instauration d'un ordre de traite, afin de réduire les risques de transmission de germes d'une brebis mammitieuse à une brebis saine. On peut traire dans l'ordre croissant des degrés d'infection supposés : brebis primipares et brebis sans antécédents de mammites en premier ; puis brebis suspectes ou ayant une baisse de production ; ensuite brebis à mammites subcliniques ou ayant des antécédents de mammites cliniques ou présentant des lésions de la mamelle ; et enfin brebis dont le lait est inutilisable (mammites cliniques ou traitement en cours). Les femelles infectées sont donc traitées en dernier ou, si possible, sur un matériel spécifique. L'ordre de traite peut être envisagé dans les élevages connaissant des problèmes récurrents de mammites.

-pendant la traite, les mesures viseront à réduire la transmission. La prévention passe par le contrôle annuel du matériel de traite (machine à traire) et son entretien régulier qui sont primordiaux. Les autres mesures concernent la maîtrise de la technique de traite : soustraite et surtraite doivent être évitées, ainsi que toute manipulation conduisant au phénomène d'impact (entrée d'air dans la machine à traire) : égouttage brusque et prolongé, appui sur la griffe pendant l'égouttage, décrochage (débranchement) brutal de la griffe sans

coupure du vide, ... En effet, le défaut de traite le plus à même d'entraîner la pénétration de germes dans la mamelle est le phénomène d'impact qui doit être évité au maximum.

-après la traite, il est possible de préconiser l'antisepsie des trayons, dont l'efficacité est en cours d'évaluation chez les ovins. Le trempage des trayons ou même la pulvérisation par une solution antiseptique après la traite permettait de réduire de 30 à 40 % le nombre de nouvelles infections intramammaires. Chez les petits ruminants, cette technique est difficile à mettre en œuvre du fait des grands effectifs à traire ; cependant, elle pourrait être appliquée de façon ponctuelle à l'occasion des périodes à risque (période mixte traite-allaitement, début de traite après sevrage) ou lors d'épizootie de mammites cliniques ou de lésions des trayons (staphylococcie, ecthyma, ...).

-hygiène du trayeur : les mains du trayeur véhiculent des germes, donc le lavage des mains est indispensable avant la traite et après la manipulation d'une mamelle infectée. Il faut pour cela disposer d'un point d'eau avec savon et essuie-mains à usage unique en salle de traite [145] ; [145] ; [9] ; [143].

2.2.3.3.2.3. Action sur les facteurs de la susceptibilité (réceptivité et sensibilité) de la mamelle :

La prévention de l'apparition d'infections intramammaires passe par le soutien des défenses de la mamelle et de l'organisme en général.

La limitation de la réceptivité des mamelles doit principalement être recherchée en réduisant et évitant l'apparition de lésions du canal du trayon et du sphincter liées aux défauts de réglage du niveau de vide et des paramètres de pulsation (les réglages réguliers de la machine à traire sont requis).

La limitation de la sensibilité des mamelles relève en particulier du contrôle des causes de rétention du lait qui souvent due à une traite douloureuse ou à une sous-traite. La capacité d'extraction doit être suffisante et adaptée aux animaux et à l'effectif (vide, volume et position de la griffe). Par ailleurs, les systèmes de dérochage automatique, en particulier sur les manèges de traite, doivent faire l'objet de réglages soigneux. La rétention de lait doit donc être évitée au maximum.

D'autres points sont également importants :

- équilibrer l'alimentation : ration équilibrée et sans modifications brutales,
- réduire les possibilités de blessures au niveau de la mamelle en limitant l'accès aux zones à risque du bâtiment,
- traiter au plus tôt les plaies des trayons et de la mamelle [145] ; [145] ; [9] ; [143].

Conclusion :

Les infections mammaires des brebis se distinguent principalement de celles des vaches par leur étiologie et une moindre incidence moyenne des cas cliniques. Ces caractéristiques, ajoutées aux particularités de leur élevage, justifient la validation de plans de maîtrise spécifiques : il s'agit essentiellement des mammites "de traite", dues principalement à des SCN. Les mammites cliniques, peu fréquentes par rapport à la vache, entraînent le plus souvent la réforme rapide des femelles atteintes. Un programme de recherche (1996-1999), financé par la Commission Européenne, regroupe des équipes françaises, espagnoles et italiennes autour de 8 grands objectifs relatifs aux CCS des ovins :

- standardisation des méthodes de comptages cellulaires,
- situation des pays partenaires en matière de CCS de troupeaux, en relation avec les statuts sanitaires,
- définition de seuils individuels de CCS,
- définition des seuils de CCS de troupeaux,
- étude des facteurs non infectieux de variation des CCS,
- validation de programmes de contrôle des CCS de troupeaux,
- étude des relations entre CCS, pertes de production, rendement fromager des laits et qualité des produits,

-études préliminaires pour définir une éventuelle stratégie d'amélioration génétique de la résistance aux mammites [9].

2.3. Classification des mammites :

2.3.1. Classification des mammites selon les germes en cause :

Les différents types de mammites observées selon les germes en cause sont [98] :

2.3.1.1. Mammite gangreneuse :

Elle peut être aiguë ou suraiguë, on observe une peau bleuâtre et froide : *Staphylococcus aureus* à coagulase positive et *Clostridium septicum* [98].

2.3.1.2. Mammite parenchymateuse :

Elle est généralement aiguë avec œdème mammaire et hyperthermie : *Escherichia coli*, staphylocoques à coagulase négative et *Streptococcus spp.* [98].

2.3.1.3. Mammite catarrhale :

C'est une mammite aiguë avec œdème mammaire, hyperthermie mais aussi atrophie du quartier atteint : *Pasteurella haemolytica* [98].

2.3.1.4. Mammite apostemateuse :

C'est une mammite aiguë caractérisée par la formation d'un abcès : *Actinomyces (Corynebacterium) pyogenes* [98].

2.3.1.5. Mammite interstitielle :

Brucella melitensis, *Brucella abortus* et *Listeria monocytogenes* [98].

2.3.1.6. Atrophie du tissu mammaire :

Leptospirose (*L. hardjo*) et mycoplasmoses [98].

2.3.2. Classification des mammites selon la symptomatologie :

D'un point de vue clinique, on peut classer les mammites, en fonction de leurs signes cliniques, en 2 catégories :

1-mammites cliniques : il s'agit d'inflammations visibles de la mamelle.

Elles sont caractérisées par des symptômes directement observables lors de l'examen du quartier : douleur, induration, chaleur, aspect du lait modifié. Des signes généraux peuvent également être présents, notamment sous forme de syndrome fébrile.

Selon le mode d'évolution, on distingue :

a-mammite aiguë ou suraiguë : modification de la sécrétion, accompagnée de signes cliniques fonctionnels, de signes locaux et de signes généraux. La mammite suraiguë aboutit fréquemment à la mort de l'animal.

b-mammite subaiguë : modification de la sécrétion accompagnée de signes cliniques fonctionnels ou modification de la sécrétion accompagnée de signes cliniques locaux ou modification de la sécrétion accompagnée de signes cliniques fonctionnels et locaux.

c-mammite chronique (indurative) : modification de la sécrétion avec induration de la mamelle.

2-mammites subcliniques : ce sont des inflammations inapparentes de la mamelle.

Elles se traduisent par des simples modifications de la sécrétion : diminution de production et modification de la composition du lait, c.à.d. augmentation du nombre de CS (cellules somatiques), sans signes cliniques. On la met en évidence *a posteriori*, grâce aux CCSI (comptages cellulaires somatiques individuels) ou à ceux du quartier [6] ; [150].

2.3.2.1. Mammites cliniques :

2.3.2.1.1. Mammite suraiguë :

2.3.2.1.1.1. Définition :

C'est une inflammation très brutale apparaissant dans les quelques jours qui suivent la mise bas [97].

2.3.2.1.1.2. Symptômes :

La mamelle est très congestionnée, douloureuse, chaude et tuméfiée. L'état général est fortement affecté, l'animal est extrêmement abattu et présente de la fièvre. Si la sécrétion lactée n'est pas interrompue, elle est alors très modifiée et son aspect devient séreux, aqueux ou hémorragique.

La mammite suraiguë se distingue par sa très grande rapidité d'apparition et d'évolution, elle reste cependant rare mais fatale et donc mortelle.

Elle revêt deux formes :

1-forme paraplégique entraînant le décubitus de l'animal et se caractérisant par un syndrome d'hyperthermie.

2-forme gangreneuse avec nécrose rapide du quartier atteint faisant suite à un état inflammatoire intense et se soldant par la formation d'un sillon disjoncteur séparant les tissus vivants des tissus mortifiés. Ces derniers sont froids et de couleur bleuâtre cyanosée à noirâtre et la mortification des tissus s'accompagne d'une sécrétion nauséabonde [97].

2.3.2.1.2. Mammite aiguë :

C'est une inflammation brutale mais sans impact sur l'état général de l'animal. Les symptômes sont plutôt localisés au niveau de la mamelle ou du quartier atteint avec rougeur, douleur, chaleur et gonflement. La quantité et la qualité du lait sont modifiées et l'évolution de cette mammite est moins rapide que la mammite suraiguë (quelques semaines environ) mais peut tout de même

conduire, dans certains cas, à la mort de l'animal et peut survenir à tous les stades de lactation [97].

Il en existe une forme particulière dite mammite d'été où la sécrétion lactée a un aspect crémeux, de couleur bleu verdâtre et d'odeur nauséabonde et d'où l'inflammation est intense et l'état général gravement atteint [97].

Les cas de mammite aiguë seront surtout rencontrés avec la mammite gangreneuse et une pasteurellose (mammite pasteurellique) [98].

2.3.2.1.2.1. Mammite gangreneuse :

Cette mammite est difficilement différenciable quant aux symptômes généraux et à son évolution [6].

Agent causal :

La mammite gangreneuse peut être due à une souche gangreneuse de *Staphylococcus aureus* [6].

C'est une bactérie qui a une très grande tendance à l'internalisation le plus profondément dans les tissus mammaires grâce à son système enzymatique performant et très développé. En effet, c'est la bactérie la plus apte à coloniser l'ensemble de celui-ci dont son aptitude à le coloniser est particulièrement développée. On peut alors la trouver dans les différents compartiments de la mamelle. On peut la détecter non seulement dans le lait mais aussi dans les cellules, qu'il s'agisse de cellules épithéliales ou de globules blancs, ainsi que dans des micro-abcès. En effet, cette bactérie a la particularité de s'enkyster dans le tissu mammaire et se mettre à l'abri dans des micro-abcès et aussi dans les cellules, et de ne plus être excrétée dans le lait : cette situation lui permet d'échapper facilement à tous les moyens de défense, qu'ils soient naturels ou thérapeutiques ; et sa recherche dans le lait peut alors se révéler faussement négative. Cette colonisation est très rapide et, dès le 3^{ème} jour suivant son entrée dans un quartier, *Staphylococcus aureus* aura franchi les barrières épithéliales mammaires [6].

Staphylococcus aureus survit et persiste bien dans le cytoplasme de la cellule phagocytaire. En effet, il peut y résister à la lyse et y diviser, provoquant la mort de celle-ci : c'est alors le point de départ d'une infection [6].

La pérennité de ce germe dans le troupeau est aussi assurée par les nombreuses plaies que l'on peut retrouver sur le trayon et sur la mamelle. Les crevasses comme les gerçures sont les principales sources de *Staphylococcus aureus*. Celles-ci devront être l'objet de soins importants lors du post-trempage présentant des propriétés cosmétiques. D'autres lésions plus rares, mais non exceptionnelles, pouvant potentiellement héberger *Staphylococcus aureus* [6].

Une à deux souches sont responsables de 80 % des infections à *Staphylococcus aureus* dans un troupeau. C'est une bactérie oligoclonale ou monoclonale nette (les caractéristiques mises en évidence sur quelques isollements bactériens de *Staphylococcus aureus* peuvent être extrapolées au reste du troupeau car 80 % des mammites provoquées par ce germe sont associés à 1 ou 2 souches seulement). Une souche monoclonale provient d'une mamelle infectée. Elle peut se transmettre d'un trayon à l'autre ou d'une mamelle à une autre mamelle. C'est toujours la même souche qui se transmet. Il s'agit d'un modèle « contagieux », les animaux se contaminant à partir d'animaux infectés pendant les opérations de traite ou à partir d'un trayon infecté [6].

La contamination d'un quartier par *Staphylococcus aureus* passe souvent inaperçue. Cette bactérie est souvent impliquée dans les mammites subcliniques, et est très difficile à éliminer, que ce soit après un traitement en lactation ou après un traitement au tarissement [6].

Symptômes :

Elle s'accompagne d'une hyperthermie (41-42 °C) avec, au début, un œdème mammaire et abdominal. Le quartier atteint est d'abord chaud, douloureux, de volume important d'où une position avec les membres postérieurs écartés de la brebis (et une boiterie) ; 2 à 3 jours plus tard, une sensation de froid est perceptible à la surface du quartier atteint. Sa couleur vire

au violet avec, au centre, la sensation de crépitements caractéristiques de la gangrène. La mamelle ressemble à une figue mûre [98] ; [6].

Le lait ressemble à de l'eau mélangée à du sang, la modification de couleur peut évoluer rapidement et elle n'a pas de valeur pronostique. Un exsudat séro-hémorragique pourra être reliée à la présence d'une souche gangreneuse de *Staphylococcus aureus* [6].

Evolution :

En l'absence d'intervention, l'évolution s'effectue vers la mort en 2 à 3 jours (le taux de mortalité est important si un traitement précoce n'est pas instauré et peut atteindre 80 % des cas non traités) ou, lors d'évolution favorable, vers une guérison qui se traduit par l'apparition, sur la mamelle, d'un sillon, appelé sillon disjoncteur, entre la zone gangrenée et la zone saine (formation du liséré) . Toute la partie gangrenée se nécrose (zone de nécrose limitée), elle commence à se séparer de la partie encore saine, se détache et tombe progressivement en laissant une plaie suintante et sanieuse guérissant lentement ou évoluant vers une mammite chronique. Sinon son ablation sera envisageable dans les jours qui suivent. La gangrène est donc humide en raison de l'aspect suintant de la peau du quartier. La nécrose set parfois étendue, l'animal tombe en décubitus et sera condamné. On peut observer également une atteinte de la toison [98] ; [6].

Pronostic :

Ces mammites sont rares mais souvent mortelles, surtout si elles sont proches de la mise bas. Lorsqu'elles surviennent suite à la mise bas, un choc toxinique associé à une prostration est fréquent. Lors de ces cas graves, la guérison est liée à une fluidothérapie précoce, massive et systématique ; le résultat reste cependant aléatoire. L'animal peut survivre mais la lactation est perdue et il devra être réformé [6].

2.3.2.1.2.2. Mammite pasteurellique :

Elle est caractérisée par un œdème mammaire. La mamelle est douloureuse, ferme et devient cyanosée en fin d'évolution, le lait devient

rapidement floconneux ; les brebis survivantes développent des abcès. Le taux de morbidité est 5 % alors que la mortalité est de 50 % sans traitement [98].

Diagnostic :

Le diagnostic clinique nécessite une confirmation au laboratoire (examen bactériologique). Dans les cas graves il est parfois difficile de différencier une mammite staphylococcique d'une mammite due à *P. haemolytica* [98].

Moyens de lutte :

Ces moyens concernent surtout les mesures hygiéniques qui en sont primordiales. La vaccination peut limiter le nombre de cas de mammites gangreneuses mais il faut surtout pratiquer une prophylaxie sanitaire en éliminant tout risque de portage dans l'élevage. La lutte contre les affections cutanées et le contrôle de la traite sont fortement recommandés. Les antibiotiques peuvent être préconisés au stade précoce de ces mammites aiguës (Pénicilline ou β -lactamines à spectre élargi lors de mammite gangreneuse, Streptomycine ou antibiotiques à large spectre pour la mammite pasteurellique). Chez une brebis de grande valeur un traitement par l'Ocytocine toutes les 2 heures suivie d'une injection intramammaire d'antibiotiques peut être efficace. Enfin la brebis sauvée peut perdre le quartier atteint [98].

Risque pour l'homme :

La présence de *Staphylococcus aureus* dans un produit laitier non pasteurisé d'origine ovine peut être à l'origine d'une toxi-infection alimentaire [98].

2.3.2.1.3. Mammite subaiguë :

2.3.2.1.3.1. Symptômes :

La mammite subaiguë est caractérisée par l'inflammation douce, il ne peut y avoir aucun changement évident de la mamelle, il y a généralement de petits flocons ou caillots dans le lait. Il n'y a aucun signe systémique de maladie [98].

2.3.2.1.3.2. Moyens de lutte :

Le traitement de la mammite subaiguë inclut l'injection intramammaire d'antibiotiques et le dépouillement de la glande (après injection d'Ocytocine) [98].

2.3.2.1.4. Mammite interstitielle chronique indurative :

2.3.2.1.4.1. Définition :

Faisant suite à une mammite aiguë ou suraiguë, cette mammite se caractérise par un état inflammatoire modéré mais persistant, évoluant lentement puisque l'animal peut la traîner pendant plusieurs mois, voire plusieurs années [97].

2.3.2.1.4.2. Agent causal :

De nombreuses bactéries peuvent être rencontrées. Il peut aussi s'agir d'une mycoplasmoses ou d'une virose (Maedi) [98].

2.3.2.1.4.3. Symptômes :

Ce type de mammite est caractérisé par une forte morbidité et une faible mortalité (5 à 20 % des brebis réformées). L'état général n'est pas atteint et les symptômes locaux sont très discrets. Cliniquement, la mamelle apparaît remplie mais elle reste ferme et sa palpation après la traite fait découvrir des zones fibrosées de taille et de localisation variables dans le parenchyme mammaire. Les premiers jets de lait atteint présentent de manière irrégulière des grumeaux, puis au fil du temps, la sécrétion lactée diminue et devient faible et le quartier atteint s'indure et finit par se tarir [97] ; [98].

Il est, toutefois, important de signaler que des épisodes cliniques plus ou moins intenses traduisant une mammite subaiguë peuvent souvent survenir au cours de l'évolution de cette mammite [97].

2.3.2.1.4.4. Diagnostic :

Le diagnostic repose sur l'observation du retard de croissance de certains agneaux dont la mère semble avoir une mamelle fonctionnelle [98].

2.3.2.1.4.5. Moyens de lutte :

Il n'existe pas de traitement pour ces mammites chroniques. La prophylaxie est essentiellement sanitaire et repose sur l'élimination des brebis atteintes [98].

2.3.2.1.5. Agalaxie contagieuse :

2.3.2.1.5.1. Origine :

Cette affection aiguë ou chronique du mouton est due à *Mycoplasma agalactiae*. De répartition mondiale, la grande importance économique de cette mycoplasmosse est liée aux pertes qu'elle occasionne en lait et en viande puisqu'elle provoque des cas de mortalité, des baisses de production lactée et des avortements. La contamination s'effectue par la voie orale (aliments ou eau contaminés) ou la voie conjonctivale. Après une phase de septicémie transitoire de 24 heures, les mycoplasmes se localisent dans divers organes. Les foyers d'infection seront principalement la mamelle (mammite interstitielle), les yeux (kératite), les articulations (arthrites) et l'utérus gravide (placentite et avortement) [98].

2.3.2.1.5.2. Symptômes :

Après 5 à 7 jours d'incubation, on note une hyperthermie (41 à 42 °C) correspondant à la phase de septicémie puis, après la mort rapide de certains sujets, l'apparition de kératites, d'arthrites et, chez les femelles, de mammites et d'avortements. Le lait est modifié, il devient jaunâtre et de pH alcalin (7,8). Il présente, au repos, un sédiment grumeleux recouvert d'un surnageant légèrement verdâtre. Progressivement, la production lactée diminue et la mamelle s'atrophie en devenant dure (d'où la dénomination « pis en bois ») [98].

2.3.2.1.5.3. Symptômes comparables :

Les polyarthrites (*Chlamydia*) et les avortements (vibriose, salmonellose et avortement enzootique) [98].

2.3.2.1.5.4. Diagnostic :

Le diagnostic clinique peut être confirmé dans un laboratoire spécialisé (isolement ou mise en évidence par immunofluorescence du germe à partir du sang, du lait ou des larmes, sérologie) [98].

2.3.2.1.5.5. Moyens de lutte :

L'assainissement des élevages infectés est indispensable. Elle ne peut être obtenue que par l'isolement et l'éradication des malades ou, plus sûrement, des troupeaux atteints. Une vaccination a été recommandée pour limiter les pertes dues à la maladie clinique (efficacité très limitée). Enfin une antibiothérapie peut être préconisée : Spiramycine, Tylosine, Erythromycine, Tétracyclines,... [98].

2.3.2.2. Mammite subclinique :

Il s'agit d'une cause fréquente de réforme des brebis. Ce type de mammite peut faire suite à une mammite aiguë ou être dû à différents germes : *Bacillus spp*, *Staphylococcus aureus* à coagulase négative et autres germes de surinfection [98].

Dans ce cas, l'animal ne présente aucun des symptômes suscités puisque l'état général est normal, la mamelle est cliniquement saine et le lait ne présentant aucune modification macroscopique [97].

Cependant, l'examen cytologique du lait met en évidence une augmentation plus ou moins considérable du nombre des polynucléaires et son analyse biochimique révèle des modifications très importantes de sa composition [97].

L'organisme ne pouvant se débarrasser de certains germes, développe parfois des foyers infectieux au sein du parenchyme mammaire qui finissent par évoluer vers ce type de mammite. Cette dernière peut évoluer à son tour pendant très longtemps sur plusieurs lactations pour aboutir à une fibrose des quartiers atteints (mammite clinique chronique) [97].

On rappellera que pour chaque cas de mammites clinique, il y a en moyenne 20 à 40 cas de mammites subcliniques [97].

2.3.2.2.1. Symptômes :

Le tissu mammaire est fibreux ou abcédé avec une baisse de la production lactée (l'attention de l'éleveur est attirée par les agneaux manifestant continuellement leur faim) [98].

2.3.2.2.2. Diagnostic :

Le diagnostic nécessite un examen fréquent et minutieux de la mamelle par palpation et le comptage des cellules du lait : 340 000 cellules/ml (mamelle saine) ; 400 000 cellules/ml (mamelle atteinte de mammites) [98].

2.3.2.2.4. Moyens de lutte :

Les moyens de lutte reposent sur le respect des conditions d'hygiène et sur l'emploi des antibiotiques (Pénicilline, Streptomycine, Cloxacilline,...) en particulier lors du sevrage des agneaux [98].

2.4. Importance des mammites :

2.4.1. Importance économique :

Les mammites de la brebis peuvent être suraiguës, aiguës, subaiguës, chroniques (indurées) ou subcliniques [98] et les pertes financières de cette maladie sont associées à ces aspects de la condition [5].

Leur importance économique est considérable (figure 2.1) et liée aux cas de mortalité des brebis rencontrés dans les mammites aiguës ou suraiguës (mammites gangreneuses et colibacillaires), mais aussi avec les mammites subcliniques et chroniques ; et à la mortalité et au retard de croissance des agneaux. En effet, les mammites entraînent une forte réduction de la production laitière, les agneaux jeûnent et manifestent continuellement leur faim, enfin ils deviennent faibles ou meurent [98] ; [6].

Il s'agit également d'une cause importante de réforme chez la brebis (de l'ordre de 5 à 10 %) suite aux lésions irréversibles qu'elles peuvent engendrer.

La brebis peut même perdre le quartier atteint. Les mammites cliniques donnent le plus souvent lieu à la réforme immédiate (formes aiguës) ou différée à la fin de la lactation (formes subaiguës voire chroniques) des animaux atteints. L'examen des mamelles des brebis de réforme à l'abattoir révèle 50 % d'atteinte mammaire [98] ; [99].

Le traitement des mammites est onéreux [98].

En plus des impacts importants aux éleveurs, la mammite entraîne aussi des pertes majeures pour l'industrie laitière en diminuant les qualités physiques, chimiques et organoleptiques du lait car ce dernier devient difficilement transformable, le lait ne peut pas donc être commercialisé. Dans les pays à élevage développé, les aspects de qualité sont devenus prépondérants, le producteur doit fournir à l'industrie un produit dont la composition est optimale pour la fabrication des produits recherchés par le consommateur [5] ; [4].

Les mammites constituent donc les maladies les plus importantes en élevage laitier. En effet, ce sont les maladies les plus fréquentes, les plus pénalisantes et les plus coûteuses [6].

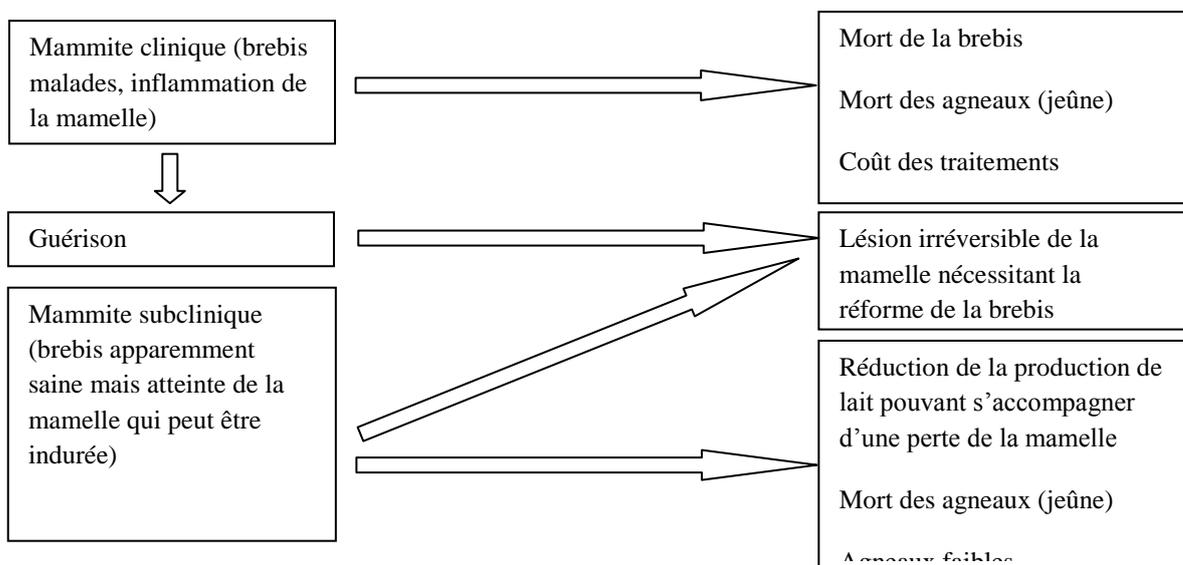


Figure 2.1 : Diagramme présentant le coût des mammites (d'après WATSON et BUSWELL, 1984) [98].

2.4.2. Importance sanitaire :

2.4.2.1. Agents pathogènes du lait (agents contaminants du lait) :

Un autre abord de l'importance des mammites est son impact sur la santé publique. Les germes responsables de mammites ne sont pas les seuls agents retrouvés dans le lait. On en distingue plusieurs catégories dont certaines sont potentiellement dangereuses pour la santé humaine. Les germes présents dans le lait sont donc les germes normalement présents : les diverses flores du lait (lactique, butyrique, psychrotrophe, thermorésistante, coliformes). Les germes normalement absents sont les agents des mammites et les agents pathogènes du lait. Ces derniers peuvent provoquer des mammites et sont responsables de TIAC (toxi-infections alimentaires collectives) ou d'autres maladies comme des avortements ou des malformations congénitales. Les producteurs du lait cru sont très sensibilisés aux TIAC. Même si la pasteurisation bien menée assainit le lait destiné à la consommation sous toutes ses formes, il faut savoir que le lait et les produits laitiers ont été impliqués dans 5 % du nombre de foyers de TIAC déclarés en France entre 1988 et 2001. Cependant les mammites associées à ces agents restent limitées :

-d'une part parce qu'il s'agit d'infections latentes ;

-d'autre part parce qu'il s'agit souvent d'une contamination extérieure [6].

Leur rôle doit donc être précisé mais aussi relativisé. Les troubles que ces germes provoquent sont généralement peu graves, mais il existe des populations à risque pour lesquelles la consommation peut se révéler fatale : les femmes enceintes, les enfants en bas âge et les vieillards, les personnes immunodéprimées, les diabétiques et les personnes atteintes du foie et des reins. Les dernières enquêtes montrent que la contamination de la matière première est impliquée une fois sur deux lors d'intoxications alimentaires, toutes TIAC confondues. Comme les agents pathogènes du lait incriminés – à l'exception de *Staphylococcus aureus* – proviennent rarement de la mamelle et entraînent encore plus rarement une mammites, on ne peut donc pas rendre responsable les animaux à mammites d'être les seuls producteurs d'agents

pathogènes. En outre, l'implication du lait et des produits laitiers reste faible dans les TIAC pour trois agents (de 1 à 2 % des TIAC concernés par ces agents). Elle n'est importante que pour celles concernées par *Staphylococcus aureus*. Le lait reste un produit très sain [6].

Les principaux germes pathogènes du lait recherchés (pour des raisons réglementaires et médicales), sont : *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella sp.* et *Escherichia coli*. Il en existe d'autres : *Shigella sp.*, *Compylobacter s.str.*, les clostridies, etc. [6].

La contamination du lait par *Staphylococcus aureus* a 2 origines, origine environnementale : peau du trayon et mains du trayeur et origine intramammaire (avec ou sans mammites) qui est fréquente [6] ; elle devient un problème majeur de la santé publique dont la consommation d'un produit laitier non pasteurisé contenant cette bactérie peut être à l'origine de TIAC [98]. Ce germe pathogène constitue un risque réel pour la santé publique dans les produits transformés, dont staphylocoque entérotoxigène (pouvant provoquer des troubles digestifs) qui produit, dans certaines conditions, des entérotoxines thermostables qui peuvent résister aux traitements thermiques ; il est fréquent mais sous-estimé car il entraîne des diarrhées bénignes. La prévention se fait par hygiène de la traite, soins de la peau des trayons et du trayeur [4] ; [6].

2.4.2.2. Inhibiteurs :

Il existe un autre élément lié aux mammites que l'on peut retrouver dans le lait produit, et qui peut porter atteinte à la santé publique : ce sont les inhibiteurs. Les inhibiteurs sont les antibiotiques, essentiellement ceux utilisés pour le traitement et la prévention des mammites, et les antiseptiques, utilisés pour l'hygiène de la traite et l'entretien de la machine à traire, dont la présence accidentelle est très rare [6].

2.4.2.2.1. Notion d'antibiorésistance-impact du traitement des mammites sur le développement de souches résistantes aux antibiotiques et sur la santé humaine :

Les antibiotiques sont des substances naturelles produites par certains micro-organismes ; elles sont actives sur d'autres bactéries. Aujourd'hui, les antibiotiques sont produits par synthèse chimique [6].

Les cibles des antibiotiques sont nombreuses ; citons les principales :

- la paroi de la bactérie : la Pénicilline, par exemple, agit sur celle-ci ;
- le noyau (et son ADN) ;
- une enzyme produite par la bactérie et qui est nécessaire à son développement [6].

Les antibiotiques agissent sur la bactérie suivant deux modes : ils peuvent la tuer (effet bactéricide) ou bloquer plus ou moins longtemps sa multiplication (effet bactériostatique), ce qui aboutit au même résultat car, par la suite, le système immunitaire prend le relais en phagocytant les bactéries. L'antibiotique sert alors uniquement à empêcher le système immunitaire d'être submergé [6].

La présence des résidus d'antibiotiques dans le lait est liée à l'utilisation inadéquate et abusive des antibiotiques, l'absence de rapports écrits des traitements, l'oubli du fait que l'animal a été traité, la communication déficiente entre la personne qui applique le traitement à l'animal et celui qui le traite, la négligence de mettre à côté le lait provenant des quartiers des animaux traités, l'utilisation d'une dose plus élevée d'antibiotique, l'administration d'un antibiotique non approuvée pour les ovins en lactation, le non respect catégorique du délai d'attente, l'ignorance du délai d'attente par les éleveurs et le fait que certaines brebis traitées pendant le tarissement agnellent avant la fin du délai d'attente [4].

Les résidus d'antibiotiques dans le lait ont :

-des répercussions technologiques avec des conséquences néfastes au niveau technique pour la transformation du lait en produits laitiers, notamment pour la fabrication de fromage et de beurre ;

-une incidence sur la santé publique : allergies et sélection des souches antibiorésistantes lorsqu'ils sont consommés par les petits [6].

L'antibiorésistance est la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique [6].

La résistance aux antibiotiques est soit :

1-naturelle :

-lorsque toutes les bactéries d'une même espèce ne possèdent pas dans leur structure la cible que l'antibiotique devra atteindre pour la détruire, l'espèce bactérienne sera naturellement résistante à cet antibiotique. Par exemple, certains germes proches des bactéries ne possèdent pas de paroi. Ils sont naturellement résistants à la Pénicilline dont la cible est la paroi bactérienne. C'est ainsi le cas des mycoplasmes,

-lorsque l'antibiotique ne peut pas pénétrer dans la bactérie et que la cible à atteindre est interne, par exemple l'ADN du noyau,

-lorsque la bactérie possède une enzyme capable de détruire l'antibiotique, par exemple *Staphylococcus aureus* qui possède une enzyme appelée pénicillinase capable de rendre la Pénicilline inactive ;

2-acquise lorsqu'elle codée par un gène de résistance appartenant au génome du germe (ADN du noyau). Quand les bactéries se multiplient, elles transmettent ces gènes de résistance. On parle alors de transmission verticale. Le passage des gènes de résistance d'une bactérie à l'autre ne se produit pas uniquement lors de la multiplication des bactéries. Il peut avoir lieu d'une bactérie à une autre de la même espèce, voire même lorsque les bactéries appartiennent à des espèces très différentes, qu'elles soient pathogènes ou non. Les bactéries non pathogènes de la flore intestinale peuvent acquérir ces gènes de résistance. La transmission est dite horizontale. Exemple de transmission horizontale : un colibacille peut transmettre son gène de

résistance à un autre colibacille ou un staphylocoque. Ce phénomène se réalise grâce à des éléments mobiles (plasmides, transposons, intégrons). Ces échanges seront d'autant plus fréquents qu'un grand nombre de bactéries différentes sont en contact. Des milieux comme le milieu intestinal, colonisés par de nombreuses espèces de germes, favorisent ces échanges de gènes de résistance intra et inter-espèces. Le lait, normalement stérile dans la mamelle, n'est colonisé, lorsqu'il est infecté, que par une, voire deux souches pathogènes : ce n'est par conséquent pas un milieu très favorable à l'acquisition de gènes de résistance [6].

La sélection de souches résistantes aux antibiotiques chez les bactéries n'est pas un phénomène nouveau. Il est apparu très rapidement après le début de l'utilisation du premier antibiotique (la Pénicilline) [6].

Le mécanisme de résistance (gène de résistance) préexistait au sein de la population bactérienne. C'est l'utilisation importante de l'antibiotique qui a sélectionné les bactéries possédant ces mécanismes. L'utilisation irraisonnée et importante d'antibiotiques, en détruisant les souches non résistantes, favorise la sélection et le développement des souches résistantes. Ce phénomène est encore aggravé lorsque l'on intervient tardivement, que l'on utilise des doses d'antibiotiques insuffisantes ou que l'on arrête trop tôt le traitement. De plus, certaines souches ont acquis une résistance à de nombreux antibiotiques, ce sont les souches multirésistantes [6].

La surconsommation irraisonnée et l'emploi de nouvelles molécules récemment mises sur le marché ont permis de sélectionner de nouvelles bactéries résistantes à tous les antibiotiques. Suivant le schéma habituel, on observe la destruction des bactéries les plus faibles pendant que certains germes résistent et se multiplient. Certaines de ces bactéries, à l'aide de supports mobiles qui portent un gène ou plusieurs gènes de résistance à un antibiotique, deviennent multirésistantes [6].

On rencontre préférentiellement ces germes dans les hôpitaux et les maisons de retraite où ils sont responsables de maladies nosocomiales. On les isole aussi dans certains élevages où ils sont responsables d'épisodes respiratoires ou diarrhéiques impossibles à traiter et, souvent, mortels [6].

La présence de résidus d'antibiotiques est largement recherchée dans le lait, et il existe un délai d'attente lors de l'administration de ces antibiotiques par voie locale ou générale. Ce délai est fixé lors de l'AMM [6].

Pour ce qui est de la santé humaine, il faut signaler l'apparition de souches de staphylocoques dorés résistants à toute la famille des β -lactamines, Pénicilline et Céphalosporine d'origine animale, 50 % des souches de *Staphylococcus aureus* possèdent une pénicillinase. L'utilisation de certaines molécules en pathologie infectieuse mammaire pourrait représenter un risque potentiel de sélection de populations bactériennes résistantes, en particulier de bactéries présentes sur la peau des trayons, lesquelles peuvent transférer les gènes porteurs de ces résistances (plasmides) à des souches de *Staphylococcus aureus*. Les molécules critiques pour l'émergence des antibiorésistances utilisées en médecine vétérinaire sont les Fluoroquinolones (Danofloxacin, Difloxacin, Enrofloxacin, Marbofloxacin), ainsi que les Céphalosporines de 3^{ème} (Céfopérazone, Cestiofur) et 4^{ème} générations (Cefquinone). Leur emploi doit donc être très limité et concerner exclusivement les indications pour lesquelles elles ont reçu une A.M.M [6].

2.4.2.2.2. Part des traitements en lactation et des traitements au tarissement dans l'apparition de souches résistantes :

A ce jour, seules quelques études ont traité de ce sujet, et aucune n'a pu établir de lien de cause à effet entre le traitement en lactation ou au tarissement et l'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Comme nous l'avons vu précédemment, le lait dans une mamelle saine est un milieu stérile. Quand une infection se produit, c'est généralement une souche, parfois deux, qui contaminent la mamelle, ce qui favorise pas les transferts et l'acquisition de gènes de résistance.

Le danger vient plus de la voie utilisée :

-l'antibiothérapie par voie générale est normalement peu utilisée lors du traitement des mammites. Elle est beaucoup plus nocive pour la santé publique car l'antibiotique diffuse dans tout l'organisme ainsi que dans les fèces, où

s'effectuent de nombreux échanges de gènes de résistance, et qui sont une voie d'élimination importante de ces antibiotiques.

-les traitements par voie intramammaire permettent l'élimination de l'antibiotique par le lait (d'où un temps d'attente pour le lait) ou bien, lors des traitements au tarissement, se dégradent et deviennent inefficaces. L'antibiotique, traverse-t-il la barrière sanguine ? Cela dépend de la famille d'antibiotique utilisée mais, dans les quelques études faites sur le devenir de certains antibiotiques couramment employés dans les traitements au tarissement, il a été montré qu'une petite quantité d'antibiotique a diffusé de la glande mammaire vers le sang après le traitement au tarissement. Or, cette diffusion laisse entrevoir la possibilité pour l'antibiotique donné au tarissement de pouvoir influencer l'antibiorésistance des bactéries du système intestinal des animaux. En revanche, ces mêmes études ont montré que ces traitements n'augmentaient pas la résistance des staphylocoques dorés, pourtant largement incriminés dans les maladies nosocomiales.

Chez les colibacilles, l'augmentation de la résistance du système intestinal des animaux traités invite en revanche à la vigilance. En outre, ces bactéries, excrétées dans les matières fécales des animaux, peuvent se retrouver dans l'environnement, donc potentiellement poser un problème de santé publique [6].

2.4.2.2.3. Situation actuelle en matière de prescription raisonnée et d'usage prudent des antibiotiques :

Le vétérinaire est le seul prescripteur d'antibiotiques et, depuis plus de 20 ans, il a accès à un réseau d'épidémiologie de l'antibiorésistance chez les germes pathogènes responsables des mammites rencontrées dans le terrain. De plus, il dispose d'un référentiel de traitement des mammites dans le troupeau [6].

2.4.2.2.4. Recommandations aux éleveurs pour prévenir l'antibiorésistance :

-respecter la traçabilité du médicament : au même titre que le praticien, l'éleveur est soumis à la législation en matière de traçabilité des antibiotiques qu'il utilise (livret d'élevage, carnet sanitaire, conservation des ordonnances,

élimination des médicaments périmés ou inutilisables). Toutes ces mesures, légales ou non et qui permettent la traçabilité des traitements antibiotiques, sont rassemblées dans la charte de bonnes pratiques d'élevage, et l'éleveur peut s'y référer.

-éviter l'automédication : l'automédication est la règle en matière de traitement des mammites (90 % des mammites traitées). Mais la pression des services publics et des consommateurs va aller en augmentant et, sans doute, conduire soit par astreinte, soit par souci d'efficacité et d'économie, à une diminution de l'automédication. Les mammites se gèrent au niveau du troupeau ; il en est de même pour les traitements en lactation et au tarissement. Pour des raisons de coût, d'efficacité et d'innocuité, les éleveurs ont intérêt à raisonner avec leur vétérinaire les protocoles à mettre en place.

-gestion du devenir du lait des animaux infectés et des médicaments non utilisés : le lait utilisé doit être l'objet d'une attention particulière, il est préférable de ne pas donner le lait des animaux aux leurs petits car il peut transmettre différentes espèces bactériennes comme les mycoplasmes qui peuvent alors coloniser certaines parties de leurs corps. En outre, le lait des animaux traités pour une mammite contient des antibiotiques qui pénètrent dans le système intestinal des petits, lesquels provoquent la sélection de souches antibiorésistantes. Le risque est d'autant plus élevé que le petit est jeune.

Les médicaments non utilisés ne devront pas être abandonnés dans l'environnement. Ils ne pourront pas non plus être mélangés aux ordures ménagères. Ils devront en revanche être rétrocédés à la structure qui leur a distribués (cabinets vétérinaires, pharmacies, groupements agréés) lorsque la date de péremption sera dépassée, qu'ils n'auront pas été conservés à l'abri de la lumière ou à des températures basses ou, encore, que le flacon aura été ponctionné depuis trop longtemps [6].

2.5. Traitement alternatif des mammites :

Ces mesures curatives suivantes concernent surtout les mammites cliniques et chroniques. Il y a une grande panoplie de méthodes curatives alternatives aux antibiotiques : homéopathie, argilothérapie, phytothérapie,

...etc. L'homéopathie a l'avantage par rapport aux antibiotiques de ne pas nécessiter de retrait de lait. Pour ce qui est des autres produits alternatifs utilisés, ceux-ci ne doivent pas se retrouver dans le réservoir de lait. Les tests de dépistage des antibiotiques dans le lait risquent en effet de réagir positivement à des produits comme certaines huiles essentielles [151].

Pendant l'administration d'un traitement, il est important de modifier d'autres pratiques :

-les animaux infectés doivent être alimentés prudemment. On réduit la consommation de concentrés et on supplémente avec des fibres et des laxatifs. Dans les cas de mammite clinique, ECKLES (1913) conseille de réduire au tiers la ration en grains dès que les symptômes apparaissent et jusqu'à ce qu'ils disparaissent ;

-donner un purgatif (sauf pour les traitements homéopathiques) ;

-éviter d'exposer l'animal infecté au froid et aux courants d'air ;

-traire à la main doucement 3 à 6 fois par jour.

Dans le cas des produits à injecter dans le trayon, il faut être extrêmement prudent au niveau de l'hygiène. Il est en fait très difficile de faire une injection « propre » dans un milieu contaminé comme une étable sans provoquer une nouvelle contamination du quartier.

Dans tous les cas, il est important de consulter vite un vétérinaire s'il n'y a pas d'amélioration rapide [152].

2.5.1. Argilothérapie :

L'argile a plusieurs propriétés thérapeutiques. En cataplasme, elle s'est avérée efficace contre l'inflammation associée à la mammite en raison de son très grand pouvoir absorbant. Pour préparer un cataplasme d'argile, on mélange de l'argile (blanche, verte ou grise) avec un liquide.

Certains producteurs utilisent de l'eau à la température de la pièce, d'autres de l'huile d'olive. Un bon compromis consiste à mélanger moitié eau, moitié huile, l'huile donnant une consistance plus élastique à la pâte. Le produit final doit être assez liquide tout en adhérant fermement en place sur le pis. Quand on n'utilise que de l'eau, on peut la laisser s'infiltrer tranquillement dans l'argile sans mélanger et en couvrant le récipient avec un linge et en le laissant au soleil. Le mélange avec de l'huile nécessite toutefois d'être brassé. Dans les deux cas, il faut utiliser une cuillère de bois et le récipient doit idéalement être fait de matière non-réactive telle que la porcelaine ou le verre. L'effet thérapeutique de la pâte peut être accru en ajoutant 2 ou 3 gouttes d'huile essentielle de pin ou de thym pour chaque deux litres de mélange.

Le cataplasme d'argile doit être étendu sur les parties du pis infectées après la traite. L'argile peut être enlevée une fois sèche et remplacée 2 à 3 fois par jour par une nouvelle application. Après la traite du soir, le cataplasme peut être laissé pour la nuit.

Dans le cas du mélange contenant de l'huile, on sait que la mammite est guérie lorsque le pis reste huileux une fois l'argile sèche enlevée. Ce traitement devrait produire des résultats en 2 ou 3 heures dans le cas d'une mammite aigue, 4 à 6 heures pour des cas moins graves et en 2 à 3 jours pour les mammites chroniques. Si le traitement ne semble pas avoir d'effet après ce temps, il faut envisager d'autres mesures [151].

2.5.2. Homéopathie :

Les renseignements suivants sont donnés à titre d'informations et ne prétendent pas remplacer la consultation d'un vétérinaire-homéopathe [151].

2.5.2.1. Prévention :

Les traitements homéopathiques préventifs se font au moyen de nosodes au niveau du troupeau plutôt que pour chaque animal. Un nosode consiste en des fragments de cellules pathogènes qui ont pour effet d'accroître la réponse immunitaire. Le nosode à préparer dépend de l'espèce ou des espèces de bactéries qui posent problème dans le troupeau. MACLEOD

conseille un nosode de 30 dilutions sous forme liquide à administrer par la bouche ou dans l'eau de boisson du troupeau [153].

2.5.2.2. Complexes :

Une alternative aux nosodes qui s'avère particulièrement bonne pour les cas infracliniques, est d'utiliser en conjonction des remèdes homéopathiques ayant fait leur preuve pour les affections des glandes mammaires. MACLEOD conseille par exemple comme remèdes polyvalents les combinaisons suivantes : Belladonna, Bryonia et Urtica Urens ; Phytolacca ainsi que Sulphur, Silicea et Carbo vegetabilis.

La plupart des laboratoires homéopathiques offrent des complexes spécifiques pour la mammite. Ces complexes, qui guériraient trois cas sur quatre, ont l'avantage d'être faciles d'utilisation. Certains praticiens déconseillent l'utilisation de complexes dans le cas d'animaux qu'on voudrait garder de nombreuses années car ils auraient tendance à « mélanger » le système immunitaire.

Les traitements homéopathiques sont à administrer par les muqueuses. L'homéopathie donnerait de moins bons résultats quand l'infection vient de blessures au trayon [153].

2.5.2.3. Traitements spécifiques :

Les remèdes homéopathiques plus spécifiques sont choisis en fonction des symptômes tels que l'apparence du lait mammitique, le type d'œdème, ...etc. [151]

2.5.3. Phytothérapie :

2.5.3.1. Méthode de Juliette De Bairacli-Levy :

Cette méthode demande soin et attention pendant une semaine ou plus et, de ce point de vue, n'est pas vraiment applicable aujourd'hui dans un troupeau commercial. Elle a toutefois fait ses preuves en Angleterre où elle s'est avérée très efficace dans les cas de mammite clinique. Les herbes

médicinales à utiliser sont l'ail et la germandrée à feuille de sauge (*Teucrium scorodonia*) qui agit spécifiquement sur les problèmes des glandes mammaires ; en suivant la méthode suivante :

-confiner l'animal à l'intérieur dans un endroit aéré ;

-commencer par un jeûne de deux jours. Donner de l'eau seulement ;

-pour être sur que l'animal ne mange pas sa litière, placer celle-ci dans des sacs. S'assurer qu'il y ait assez de sacs pour que l'animal ne soit pas en contact avec le béton froid ;

-chaque matin du jeûne, donner en une seule dose un thé de germandrée dont la préparation est de couper finement deux poignées de l'herbe, infuser dans un litre et demi d'eau et ajouter deux cuillère à thé de miel ;

-chaque soir des deux jours de jeûne, donner un laxatif à base de senné. Prendre vingt gousses de senné, les tremper dans un demi-litre d'eau froide pendant au moins 6 heures, ajouter une cuillerée à thé de gingembre moulu. Donner en une dose ;

-le matin du troisième jour, donner un mélange de deux litres de lait, un demi-litre d'eau tiède et dix grosses cuillerées à table de mélasse. Donner aussi de la germandrée coupée finement et mélangée avec du son et de la mélasse ;

-donner matin et soir un demi-litre d'une préparation faite en râpant deux gousses d'ail dans un litre d'eau (6 à 8 gros gellules d'ail matin et soir sont équivalents) ;

-à la mi-journée, donner une ration de foin étuvé c'est-à-dire environ le tiers d'un contenant d'un gallon de foin doux, amolli en le chauffant pendant une heure au-dessus d'eau chaude. Ajouter 1 kg de son et 10 cuillères à table de mélasse ;

-donner la même ration le soir. Ne pas redonner de laxatif ;

-continuer avec la même ration pendant trois jours, en augmentant tranquillement la quantité de foin selon l'appétit de l'animal ;

-on peut aussi donner deux fois par jour, si elles sont disponibles, plusieurs poignées des plantes suivantes : feuillage de framboisier, *Geranium robertianum*, *Artemisia abrotanum* ;

-quand l'animal a de nouveau une température normale, le remettre à l'herbe et au soleil [151].

2.5.3.2. Varech :

Le varech, une algue marine, est l'une des rares plantes dont l'effet contre la mammite ait été prouvé scientifiquement. Son effet est toutefois plutôt préventif que curatif. Dans une expérience de sept ans où des vaches jumelles recevaient ou non du varech dans leur ration, l'incidence de la mammite était fortement réduite chez les vaches qui recevaient du varech. Le varech aurait une action contre différents types de bactéries, sans compter les nombreux minéraux qu'il contient [154].

2.5.3.3. Onguent à mammite des biodynamistes :

Cet onguent à appliquer sur les quartiers atteints est fait à base de lard et de fleurs de souci, dont la préparation est la suivante :

-faire fondre 2 kg de lard dans un bain-marie ;

- ajouter deux poignées de fleurs de souci séchées ;

-laisser chauffer à feu doux pendant une demi-heure toujours dans le bain-marie ;

-pour un onguent plus puissant, ajouter de l'extrait de souci obtenu de la façon suivante : remplir un pot de verre de 50 à 100 ml de fleurs séchées, couvrir avec de l'éthylacétate (en vente dans les pharmacies), boucher le contenant. L'éthylacétate s'évaporerait en peu de temps ;

-filtrer le mélange chaud à travers un coton-fromage ;

-remplir des contenants d'un litre et laisser refroidir [155].

2.5.3.4. Aloès :

L'aloès est particulièrement indiqué pour soigner les blessures au pis, ce qui souvent entraîne des cas de mammite à staphylocoque. L'application d'aloès permettra de guérir les tissus affectés rapidement.

Pour le traitement de la mammite comme telle, COATS et HOLLAND recommandent d'injecter 20 à 60 cc d'aloès (en gel ou en jus) dans le quartier infecté au moins une fois par jour. Il faut s'assurer que l'extrémité du trayon est stérilisée avant d'injecter car l'aloès va entraîner toutes les saletés avec lui, ce qui peut empirer la situation.

L'aloès aide à drainer l'infection, a des propriétés anti-inflammatoire et coagulante. Il a une action diurétique aussi, ce qui permet de ramollir le pis durci. Encore une fois, il est important de rappeler que le lait issu d'animaux ainsi traités ne doit pas aller dans le réservoir à lait [156].

2.5.3.5. Cataplasmes :

SHELDON recommande plusieurs traitements à base de plantes médicinales pour les cas de mammites cliniques :

1-application de compresses, en prêtant attention à l'eau chaude qui peut faire augmenter l'inflammation, suivies de cataplasmes de tourteau d'houblon, de feuilles de thé ou de son. On répète l'opération fréquemment. Un filet en forme de T attaché à l'animal permet de garder le cataplasme en place. La patte du T passe entre les pattes arrière l'animal et est attachée avec les branches du T qui remontent sur chaque côté du pis.

2-des extraits ou un onguent de Belladone frottés quotidiennement sur le pis réduisent la douleur et facilitent la sécrétion du lait mammitieux.

3-la fièvre et la constipation qui accompagnent la mammite clinique peuvent être traitées en donnant de l'huile et de la mélasse [157].

2.5.4. Oxygénothérapie :

On entend de plus en plus parler de la thérapie par l'oxygène comme de la panacée universelle pour le traitement des maladies autant chez les végétaux que chez les animaux. Il est vrai que l'oxygénation est essentielle à la santé des humains et des animaux. Pour l'oxygénothérapie, c'est habituellement le peroxyde d'hydrogène qui est utilisé [151].

Il existe un traitement pour la mammite, appelé traitement de KOCH du nom de son inventeur le docteur WILLIAM FREDERICK KOCH, qui est à base d'une substance oxygénante comme le peroxyde, le glyoxilide. Des essais chez des producteurs laitiers de la Colombie-Britannique, sous la supervision du ministère de l'agriculture de cette province, ont donné de très bons résultats grâce à ce traitement. De même, un grand nombre de producteurs laitiers du Michigan témoignent de la grande efficacité du traitement.

Le glyoxilide est vendu en ampoule de 5 cc, ce qui est la dose pour un traitement. Cette dose est injectée avec une seringue hypodermique dans le muscle du cou de l'animal, parfois la croupe. Un seul traitement est administré, parfois deux, rarement trois. Le glyoxilide provoquerait des réactions en cycle de 21 jours, réactions qui s'estompent avec le temps. Il aurait une action se prolongeant sur une à deux années [151].

2.5.5. Apithérapie (miel) :

A l'heure où la médecine moderne se trouve confrontée à divers problèmes (résistances aux antibiotiques, augmentation des dépenses de santé...), les thérapeutiques dites naturelles suscitent un regain d'intérêt [13].

Le miel, au vu de ses multiples propriétés, mériterait plus d'attention de la part du corps médical [13]. Il vient au secours de la médecine. Ce tueur de microbes représente une des rares alternatives à la résistance aux antibiotiques des super-bactéries [158].

Utilisé depuis au moins 8000 ans avant J-C, le miel est en train de conquérir ses lettres de noblesse en médecine pour ses propriétés

antiseptiques et antibactériennes. Si depuis ces vingt dernières années, les recherches se multiplient, les premières observations de ses propriétés sont bien antérieures.

Dès 1955, en Grande Bretagne, le professeur BULMAN avait noté l'absence d'infection lors de l'emploi de pansements imprégnés de miel appliqués sur des plaies ouvertes non cicatrisées. Dans les années 1970, CAVANAGH utilise le miel pour cicatriser des plaies constatant qu'elles deviennent stériles en quelques jours et guérissent promptement [158].

Son coût peu élevé en fait une thérapeutique idéale tant dans les pays en voie de développement où les médicaments manquent cruellement que dans les pays développés où les économies de santé sont devenues le maître mot [13].

« Il apparaît maintenant certain que l'antique tradition ne mentait pas, le miel ne constitue pas seulement un aliment excellent, mais aussi il a une valeur thérapeutique certaine, bien que difficilement explicable dans certains cas », rapporte REMY CHAUVIN, chercheur de l'INRA (institut national de la recherche agronomique) [158].

Il est temps de redécouvrir les vertus du miel [13].

2.5.5.1. Propriétés thérapeutiques du miel :

Le miel a toujours été utilisé comme remède à de nombreux maux. Quelques usages empiriques ont traversé le temps comme le fait de prendre une cuillère de miel lorsque la gorge se fait douloureuse, mais les autres sont tombés dans l'oubli. Partant de constatations cliniques impressionnantes, des chercheurs de toutes les parties du globe travaillent afin de démontrer scientifiquement les atouts du miel [13].

2.5.5.1.1. Propriétés antibactériennes du miel :

2.5.5.1.1.1. Observations cliniques :

L'application de miel sur des plaies infectées aboutit à leur aseptie. A partir de ce constat de nombreux essais cliniques ont été conduits à travers le monde [13].

Au département de Chirurgie du CHU (centre hospitalier universitaire) de Bujumbura au Burundi, quarante patients avec des plaies diverses et infectieuses ont été traitées avec du miel. Les prélèvements bactériologiques effectués avant le traitement ont montré la prédominance des *Staphylococcus aureus*, suivis d'*Escherichia coli* et des *Pseudomonas spp.* Ont aussi été isolés des plaies : des *Klebsiella*, des *Enterobacter cloacae*, des *Proteus*, des *Acinetobacter*, des *Citrobacter* et des Staphylocoques autres que *S.aureus*.

Au fur et à mesure du traitement, le nombre de prélèvements bactériologiquement positifs a diminué. Au stade cicatrisation des plaies, seules quelques plaies présentaient encore des germes [159].

Le miel a aussi été testé sur des souches bactériennes présentant des résistances aux antibiotiques. COOPER *et al.* ont réalisé une étude qui démontre l'efficacité *in vitro* du miel de manuka et du miel pasteurisé sur une souche de *Staphylococcus aureus* résistante à la Méthicilline ainsi que sur des souches d'entérocoques résistant à la Vancomycine [160].

Le miel est capable d'inhiber la croissance d'*Helicobacter pylori* qui provoque des gastrites, des ulcères gastriques et des ulcères duodénaux [161] ; [162].

Dans un contexte où de plus en plus de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques émergent, ces résultats sont encourageants ; le miel pourrait être une alternative intéressante dans la thérapeutique anti-infectieuse [13].

2.5.5.1.1.2. Données scientifiques :

Pour assister à une véritable renaissance de l'utilisation du miel à des fins thérapeutiques, encore faut-il comprendre son mécanisme d'action. Des recherches, effectuées ces trente dernières années, commencent à apporter de vrais éléments de réponse dans la compréhension des procédés complexes impliqués qui suscitent l'intérêt des universitaires [163]. Les chercheurs ont montré que c'est l'action combinée de propriétés physiques et chimiques qui confère au miel son activité antibactérienne [13] :

Effet osmotique :

Le miel est une solution de sucres hypersaturée puisque composée à 80 % environ de fructose et de glucose. Les sucres auraient une activité antibactérienne par leur pouvoir d'abaissement de l'activité de l'eau [164]. L'activité de l'eau (appelée aussi activité hydrique) exprime le degré de disponibilité de l'eau dans un milieu ou un produit donné. Entre les sucres du miel et les molécules d'eau, se produit une forte interaction. Par conséquent, il y a très peu d'eau disponible pour le développement de microorganismes. Cette eau libre est mesurable, son unité est « aw » (water activity). Dans le miel, l'eau libre est comprise entre 0,562 et 0,62. Seules quelques levures réussissent à se développer dans ces conditions [13].

Donc, du fait de son osmolarité (capacité à extraire l'eau des cellules vivantes), conséquente à sa forte teneur en sucre, le miel crée un appauvrissement de l'eau disponible pour les germes et bactéries mettant en péril leur survie. Son osmolarité entre à nouveau en jeu pour favoriser l'exsudation en générant un flux de liquides sanguin et lymphatique vers l'extérieur entraînant avec lui bactéries et débris cellulaires, assurant ainsi la défense contre l'infection et l'élimination de la nécrose [165].

Mais les propriétés antibactériennes du miel ne sont pas dues uniquement à cette haute teneur en sucres. En effet, des études scientifiques comparant les effets antibactériens du miel et du sucre ont été menées ; il en résulte que le miel a un pouvoir antibactérien supérieur à celui du sucre. Il y a

donc dans le miel des composés autres que les sucres qui empêchent les microorganismes de se développer [166] ; [167].

Acidité :

Le pH du miel est suffisamment acide (entre 3 et 6) pour inhiber le développement de nombreux microorganismes pathogènes. Le pH du miel non dilué est un facteur antibactérien significatif; cependant, si on le dilue, le pH peut ne plus être assez bas pour limiter la prolifération des bactéries. Les fluides corporels peuvent être responsables de la dilution du miel; c'est une donnée dont il faut tenir compte lorsque l'on est dans une démarche de soins [13].

Peroxyde d'hydrogène :

Pour une autre partie, les propriétés antibactériennes du miel lui sont directement conférées par le monde animal et rendues possibles par le merveilleux travail de l'insecte [158]. La principale activité antibactérienne du miel est liée à la production enzymatique de peroxyde d'hydrogène qui sert d'agent « stérilisant » [13]. C'est en 1962 que WHITE a mis en évidence que le glucose présent dans le miel se transforme, sous l'effet d'une enzyme, appelée glucose-oxydase, en acide gluconique libérant du peroxyde d'hydrogène qui n'est autre que de l'eau oxygénée. Avant son identification par WHITE en 1962, le peroxyde d'hydrogène était appelé inhibine [168].

C'est l'insecte qui octroie au miel sa teneur en glucose-oxydase. En effet, cette enzyme appartient à l'abeille, elle se construit dans son jabot lors de la fabrication du miel. Elle est sécrétée par les glandes hypopharyngiennes. Au moment de la récolte du nectar ou du miellat, ainsi que pendant les trophallaxies successives, cette enzyme est introduite dans le mélange sucré qui va devenir le miel [13]. Rappelons que le miel est fabriqué à partir du nectar des plantes ou des substances vivantes qui se trouvent sur elles, comme c'est le cas du miellat. Le miellat est issu des sécrétions de petits insectes piqueurs (homoptères) qui se nourrissent de la sève d'arbustes. Leurs excréments liquides sont de véritables gouttelettes sucrées riches en acides aminés que les abeilles vont également butiner. En arrivant à la ruche, le jabot rempli de nectar

et de miellat, les abeilles le régurgitent sur la langue d'une de leurs sœurs. La circulation de nectars d'abeille en abeille répond au principe de la trophallaxie qui caractérise tous les insectes sociaux. Il s'agit d'un «bouche-à-bouche» au cours duquel l'un des insectes échange non seulement sa nourriture mais aussi des informations. Le nectar va ainsi circuler de jabot en jabot jusqu'à devenir miel. L'abeille va venir stocker le miel dans les alvéoles de la ruche qu'elle va operculer avec un peu de cire. C'est à ce stade que l'enzyme (glucose-oxydase) est transférée dans le miel [158].

De nombreuses études ont mis en évidence le fait que la glucose-oxydase n'est opérationnelle que lorsque le miel est dilué. En effet, son pH optimal est beaucoup plus basique que celui mesuré dans le miel non dilué.

La glucose-oxydase est une enzyme thermolabile et photosensible : les miels qui ont été stockés dans de mauvaises conditions perdent donc la capacité de produire du peroxyde d'hydrogène et ont une activité antibactérienne moindre.

Le peroxyde d'hydrogène est détruit par les catalases et notamment celles de la peau ; ceci est un inconvénient non négligeable pour l'utilisation topique de miel [13].

Autres facteurs antibactériens :

L'activité peroxydasique n'est pas la seule responsable de l'effet antibactérien, car lorsque l'on chauffe un miel, on inactive la glucose-oxydase sans pour autant inhiber totalement les propriétés antibactériennes de ce miel. De même le pouvoir antibactérien du miel ne semble pas affecté quand on le traite avec des catalases qui détruisent le peroxyde d'hydrogène [13].

D'autres facteurs contribuent à faire du miel un produit antibactérien [13].

Des travaux ont montré la présence d'autres facteurs antibactériens dans des miels à l'état naturel : flavonoïdes [169], acides phénoliques, ... [170] ; [171]

Certains miels sont doués d'une activité qualifiée de « non peroxydasique », c.à.d. qu'ils conservent un fort pouvoir antibactérien même quand leur activité peroxydasique est neutralisée (catalase, chauffage...) ; c'est le cas notamment de miels néo-zélandais et australien issus d'arbustes *Leptospermum spp*s [163].

En utilisant une nouvelle approche de neutralisation successive des différents facteurs bactéricides individuels du miel, des chercheurs néerlandais ont identifié, très récemment, en juillet 2010, une molécule sécrétée par les abeilles et baptisée la défensine-1 qui serait responsable d'une grande partie de l'activité antibactérienne du miel. Cette protéine, fabriquée par les glandes hypopharyngiennes et mandibulaires des abeilles, conserve dans le miel ses propriétés immunitaires [158].

Pour le professeur à l'origine de cette découverte, le professeur A.J.Z. SEBASTIAN, chercheur du département de microbiologie médicale du centre médical académique d'Amsterdam, « le miel ou ses composants isolés pourraient être d'une grande valeur pour la prévention et le traitement des infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques ». En effet, dans ses expériences, quantités d'espèces testées, incluant des bactéries impliquées dans des intoxications alimentaires, *Bacillus subtilis* ou *Escherichia coli* résistantes à plusieurs antibiotiques, ou des bactéries impliquées dans des infections nosocomiales, ayant développé des résistances aux antibiotiques (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterococcus faecium*), ont toutes été tuées par une basse concentration en 10 à 20 % de miel (1 ou 2 ml de miel dans 10 ml de bactéries) [158].

Variation de l'activité antibactérienne :

Ce qui a également contribué à faire avancer la recherche, ce sont les écarts d'efficacité constatés des variétés de miels sur les différentes souches bactériennes [158].

Les propriétés physico-chimiques du miel sont importantes mais elles ne suffisent pas, à elles seules, à expliquer son efficacité antiseptique et antimicrobienne. D'où lui viennent ses propriétés spécifiques ? Pour partie, il

semblerait qu'elles soient en relation avec les plantes qui ont fourni les nectars initiaux. L'origine florale a donc une influence sur l'activité antibactérienne du miel. Ainsi, selon les plantes butinées par les abeilles, ses propriétés diffèrent. « Les composés intrinsèques de la plante et plus précisément les huiles essentielles présentes dans les nectars des fleurs influencent directement les qualités antibactériennes », précise GHISLAINE PAUTARD, infirmière aux soins intensifs du CHU de Limoges [158].

De nombreuses publications scientifiques rapportent que les miels sont plus ou moins actifs sur les souches bactériennes et que leur efficacité dépend de leur origine florale [13].

Une étude réalisée au plan international a permis de souligner l'intérêt de fleurs d'un arbrisseau originaire d'Australie, le buisson théier (*Leptospermum scoparium*), qui ne pousse qu'en Nouvelle-Zélande et duquel est produit le miel de manuka qui a la particularité de conjuguer des propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires spécifiques, attribuée à sa teneur en une molécule : le MGO (méthylglyoxal), composant qui augmente sa puissance antibactérienne. C'est une étude menée par le professeur THOMAS HENLE du CHU de Dresde (Allemagne) qui a mis en évidence cette molécule dont la concentration dans le miel varie généralement de 1 à 10 mg par kg. Dans le miel de manuka, les concentrations en MGO atteignent jusqu'à 800 mg/kg. Cette forte concentration a pour effet d'accentuer considérablement la puissance de l'efficacité antibactérienne. Le professeur THOMAS HENLE a ainsi montré que le MGO de niveau 100 est suffisant pour enrayer une infection causée par *Staphylococcus aureus*. Cette action sur des bactéries multirésistantes est extrêmement intéressante dans un contexte de perte d'efficacité des antibiotiques. Elle semble bien conjugée à des propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes : le miel de manuka diminue les enflures, augmente la circulation sanguine et accélère la formation d'un nouveau tissu cicatriciel. Suite à ces découvertes majeures, le miel de qualité MGO a été normalisé, on trouve sur le marché des miels estampillés MGO 30 adaptés à la nutrition, MGO 100 appropriés toujours en nutrition, sur des brûlures, des coupures, MGO 250 pour les plaies et les

escarres et jusqu'à MGO 550 réservés à des usages en traitement choc, en application externe pour les brûlures, plaies, escarres [158].

NADINE GUILLON a démontré l'efficacité du miel de thym et sa supériorité par rapport à d'autres miels d'origines différentes [172]. « Le miel de thym est l'un des plus intéressants du point de vue de l'activité antimicrobienne. Il est riche en essences qui sont connues pour leurs propriétés anti-inflammatoires, antiseptiques, ... », explique GHISLAINE PAUTARD [158]. Compte tenu que cette plante (*Thymus vulgaris L.*, Lamiacées) contient une huile essentielle riche en phénols (thymol, carvacrol) dont les propriétés antibactériennes sont bien connues, il n'est pas étonnant que ce miel soit parmi les plus efficaces et présente l'une des activités antibactériennes les plus fortes [172].

« Le miel de lavande serait également bon bactéricide et particulièrement indiqué pour les applications externes en cas de brûlures, piqûres d'insectes, plaies infectées. Il est également largement cité pour les maladies infectieuses et en particulier pulmonaires », explique GHISLAINE PAUTARD [158].

La Pinocembrine, huile essentielle détectée dans le miel de tournesol, possède également une activité antimicrobienne caractérisée vis-à-vis de *staphyococcus aureus* [173].

Il y a donc transfert d'une partie des propriétés de la plante butinée au miel produit par les abeilles. Et dans ce cas, ce sont surtout les huiles essentielles qui sont impliquées [158].

Il faut noter aussi, qu'en fonction de sa concentration et de son origine botanique, un miel peut être bactéricide (c'est-à-dire qu'il peut totalement tuer les bactéries) ou être bactériostatique (les bactéries ne sont pas tuées, mais leur développement est stoppé) [13].

2.5.5.1.2. Effet anti-inflammatoire :

2.5.5.1.2.1. Observations cliniques :

Lorsqu'une agression infectieuse (bactérie, virus, levures...), chimiques (antigènes, allergènes, ...), ou physique (traumatismes, corps étrangers, radiations, ...) se produit dans notre organisme, aussitôt une réaction de défense se met en place : c'est l'inflammation.

Dans une étude menée en 2003 par Al WAILI, des patients souffrant de psoriasis et de dermatite atopique ont été traités grâce à une mixture composée en quantités égales de miel, de cire d'abeille et d'huile d'olive. Il a montré que le miel réduit les œdèmes, les exsudats ainsi que les douleurs engendrés par les lésions cutanées [174].

2.5.5.1.2.2. Données scientifiques :

Des recherches ont mis en évidence l'action du miel sur les cellules responsables du phénomène inflammatoire [13].

ABUHARFEIL *et al.* ont montré que des cultures *in vitro* de lymphocytes B et T ont une prolifération accrue en présence de miel. Ils ont aussi constaté que les phagocytes étaient activés *in vitro* par du miel [175].

TONKS *et al.* ont, eux aussi, étudié l'influence du miel sur les cellules de l'inflammation. Ils ont abouti aux résultats suivants : le miel à une concentration de 1 % stimule *in vitro* la libération par les monocytes de cytokines (tumeur necrosis alpha, interleukines 1 et 6) qui sont les acteurs de la réponse immunitaire en cas d'infection [176].

Au sein du subtil mélange qu'est le miel, on trouve des flavonoïdes ; or, de nombreux travaux scientifiques ont mis en évidence l'action anti-inflammatoire des flavonoïdes [13].

2.5.5.2. Utilisation du miel comme une arme efficace contre les infections nosocomiales :

Le miel pourrait apporter une contribution essentielle à un problème mondial de santé publique dans le domaine d'enrichir l'arsenal thérapeutique à notre disposition, pour lutter contre les super-bactéries devenues résistantes aux antibiotiques (streptocoque, staphylocoque doré résistant à la Méthicilline, entérocoque). Le développement des infections nosocomiales et des résistances aux antibiotiques seront peut-être l'occasion de réintroduire le miel dans la pharmacopée moderne. Une utilisation judicieuse, pertinente du miel doit permettre de réduire la surconsommation d'antibiotiques, surconsommation dont on sait qu'elle favorise l'émergence de ces souches bactériennes résistantes aux traitements [158].

2.5.5.3. Usages vétérinaires du miel :

2.5.5.3.1. Traitement des mammites chez les bovins :

Le miel s'est révélé intéressant en usage vétérinaire. L'inflammation des mamelles des vaches laitières est une pathologie courante. Classiquement, une antibiothérapie est instaurée. Mais, ce traitement présente des inconvénients : d'une part son coût élevé, et d'autre part, le lait ne peut être commercialisé avant la disparition de toute trace d'antibiotique [13].

Une étude néo-zélandaise a montré que le miel inhibe la croissance des bactéries les plus fréquemment impliquées dans les mammites (tableau 2.5) comme *Actinomyces pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysagalactiae*, *Streptococcus uberis*... L'utilisation du miel présente un double avantage : le coût du traitement est relativement faible et le lait n'est pas « pollué » comme avec les antibiotiques [14].

Le miel apparaît donc comme une alternative intéressante à l'antibiothérapie pour traiter les mammites [13].

Tableau 2.5 : CMI (concentrations minimales inhibitrices) des miels (% v/v sur gélose agar) sur des souches bactériennes responsables de mammites chez les bovins [14].

Bactéries	Miel de manuka	Miel avec activité peroxydasique	Miel artificiel
<i>Actinomyces pyogenes</i>	1-5 %	1-5 %	5-10 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5-10 %	5-10 %	> 10 %
<i>Nocardia asteroides</i>	1-5 %	5-10 %	> 10 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	1-5 %	1-5 %	> 10 %
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1-5 %	5-10 %	> 10 %
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1-5 %	5-10 %	> 10 %
<i>Streptococcus uberis</i>	1-5 %	5-10 %	> 10 %

2.5.5.3.2. Traitement de plaies :

Du fait de ses qualités cicatrisantes, le miel intéresse aussi les vétérinaires. SIMON *et al.* rapportent le cas d'une génisse Prim Holstein âgée d'un an soignée par du miel.

L'animal présentait trois plaies profondes suite à un chevauchement de barrière. Au bout de deux mois de traitement, les vétérinaires ont obtenu une cicatrisation totale des lésions [177].

2.5.5.4. Intérêts et limites à l'utilisation du miel :

2.5.5.4.1. Intérêts :

2.5.5.4.1.1. Facilité de production, de conservation et d'utilisation :

Les abeilles peuplent une grande partie de la planète à l'exception des zones polaires.

L'apiculture est possible dans la majeure partie des régions du globe. L'élevage des abeilles est relativement simple et ne nécessite pas un équipement coûteux. La récolte du miel est facile et ne nécessite pas de transformations compliquées. Le miel est une denrée qui se conserve bien si elle a été extraite dans de bonnes conditions.

Enfin, rien de plus simple que son utilisation thérapeutique qui ne nécessite aucune formation ni infrastructure particulières. Toutes ces qualités font du miel un produit utilisable partout, par tous et pour tous. De plus, le miel est une substance facile à produire qui ne nécessite pas de transformations majeures pour être utilisable [13].

2.5.5.4.1.2. Coût :

Le miel présente l'avantage d'être un produit peu onéreux. A l'heure où les économies en matière de santé sont le maître mot dans les pays développés, cet aspect joue indéniablement en faveur d'une utilisation élargie du miel.

Pour les pays en voie de développement le faible coût des traitements mellifères est un atout majeur. Enfin, le miel peut être produit sur place ce qui permet une indépendance totale [13].

2.5.5.4.1.3. Innocuité :

Le miel présente très peu d'effets indésirables. Le lait provenant des animaux traités par le miel lors de mammites n'est pas « pollué » comme avec les antibiotiques. Il est intéressant de souligner qu'il n'existe aucune interaction entre le miel et les médicaments [13].

2.5.5.4.2. Limites :

2.5.5.4.2.1. Réticences du corps médical :

Avec l'avènement des molécules de synthèse, la chimie moderne a supplanté les médecines « naturelles » et aujourd'hui pour une grande partie du corps médical, le miel fait figure de « remède de grand-mère ». Malgré des publications scientifiques sérieuses, il faudra encore du temps pour faire accepter l'idée que le miel est une thérapeutique efficace. Le retour à des thérapeutiques « naturelles » est une tendance en forte croissance qui pourrait être favorable aux thérapeutiques mellifères [13].

2.5.5.4.2.2. Etudes scientifiques :

Il reste encore beaucoup de points d'interrogation quant aux principes actifs du miel.

Et tant qu'ils subsisteront, ils seront comme autant d'arguments pour les détracteurs de cette thérapeutique. Il faudra encore beaucoup de recherches pour élucider ces points d'ombre. Il y a aussi le problème des recherches menées entre autre par les pays de l'Est et qui sont décriées par les occidentaux car considérées comme non fiables [13].

Conclusion :

Fruit de la rencontre entre les végétaux et les abeilles, le miel est un cadeau de Dieu. Utilisé depuis toujours par les hommes, les thérapeutiques mellifères ont empiriquement traversé les siècles. Des études internationales viennent aujourd'hui confirmer ce que les anciens savaient déjà : le miel possède de nombreuses propriétés thérapeutiques [13].

Même si tous les mystères du miel n'ont pas encore été élucidés, ces données scientifiques sont nécessaires pour faire accepter l'idée que c'est un remède efficace et qu'il offre de formidables perspectives [13]. Plus les recherches s'approfondissent sur le miel, plus elles révèlent la complexité de ce merveilleux produit vivant naturel qui suscite humilité et émerveillement. Toutes les interactions entre les différents bactéricides présents dans le miel n'ont

certainement pas encore été élucidées. Il n'est donc pas aisé de quantifier la contribution des différents facteurs qui interviennent car ils peuvent être mutuellement dépendants, ou avoir une activité additive ou synergique selon l'espèce bactérienne ciblée [158].

Force est de constater que malgré toutes ses qualités ce produit n'est que très peu intégré dans les protocoles de soins actuels [13].

Compte tenu de son très grand champ d'application, à la fois préventif et curatif, antiseptique et antibiotique et de sa grande efficacité dans de nombreuses indications, de sa facilité de mise en œuvre, de sa parfaite innocuité et de l'absence d'effets secondaires, contre-indications ou incompatibilité, l'utilisation du miel représente une possibilité thérapeutique de premier plan qui ne demande qu'à être mieux connue. Le miel trouvera, dans un avenir proche, à n'en pas douter, une place importante dans l'arsenal thérapeutique médical [158].

Dans les pays développés, le miel serait une alternative envisageable pour des traitements coûteux (escarres, plaies postopératoires,...) ou devenus inefficaces (résistances bactériennes aux antibiotiques). Pour les pays en voie de développement, il pourrait être une solution thérapeutique intéressante d'autant qu'il peut être produit de façon indépendante [13].

Toutefois, il est urgent d'agir et de protéger les cultures dont les abeilles se nourrissent. Il ne faudrait pas attendre que les abeilles aient disparues pour se rendre compte à quel point le miel est précieux [158].

2.5.6. Autres :

Plusieurs autres méthodes et produits sont employés dans le traitement de la mammite. Si on peut se permettre certains doutes sur des trucs dont l'efficacité n'est pas prouvée scientifiquement (ex.: blanc d'œuf injecté dans le trayon), on peut aussi s'en permettre sur des méthodes prouvées scientifiquement mais qui risquent de faire souffrir l'animal (ex.: injection dans le trayon d'un mélange de sulfate de cuivre, de chaux vive et d'huile de nim) [178].

Voici tout de même quelques autres méthodes curatives qu'il importe de mentionner :

2.5.6.1. Méthode naturelle :

Une des méthodes éprouvées de traitement rapide de la mammite consiste à laisser un petit vigoureux téter l'animal affecté en s'assurant que le petit tète les quartiers infectés. Malheureusement, le petit peut ainsi devenir un vecteur du microbe dans le troupeau [151].

2.5.6.2. Acupuncture :

L'acupuncture est efficace contre la mammite mais le traitement est très long et donc moins intéressant par rapport à d'autres thérapies [179].

2.5.6.3. Anticorps :

Certains produits commerciaux sont faits à base d'anticorps. Le colostrum est l'un de ces produits en provenance de l'Iowa (USA) disponible par l'intermédiaire d'un vétérinaire-homéopathe. Il est appliqué en injection intramusculaire. Ce produit ferait disparaître le problème en moins de 12 heures et n'occasionne aucune perte de lait [151].

CHAPITRE 3

ETUDE EXPERIMENTALE

3.1. Matériels et méthodes :

3.1.1. Description des animaux de l'expérimentation :

Huit brebis ont été achetées en répondant aux critères requis et pertinents à l'objectif de l'expérimentation : jeunes brebis allaitantes de race Rumbi, en pleine activité laitière ayant mis bas depuis environ 1 mois. Les différentes brebis sont approximativement âgées d'un an.

3.1.2. Déroulement de l'expérimentation :

Les brebis sont abritées à l'écart de leurs agneaux pendant le déroulement de l'étude, elles sont ensuite soumises au même mode de vie et même régime alimentaire, tandis que les petits sont artificiellement alimentés puis sevrés.

3.1.2.1. Identification des brebis :

Dès qu'elles sont reçues, les brebis ont été identifiées en leur accrochant des boucles d'oreilles dont chacune porte un numéro d'identification, de 5401 à 5408.



Figure 3.1 : Identification des brebis.

3.1.2.2. Diagnostic de mammites :

On a commencé notre expérimentation en s'assurant de l'indemnité des mamelles des brebis de toute mammite :

3.1.2.2.1. Diagnostic de mammites cliniques :

3.1.2.2.1.1. Examen clinique de la mamelle :

L'examen de la glande mammaire est effectué avant puis après la traite. Il se fait en plusieurs étapes :

-inspection de la mamelle à distance : avant la traite, en se plaçant derrière la brebis en question à un pas de distance.

-palpation profonde de la glande : après la traite, en se mettant derrière l'animal, on palpe simultanément les deux quartiers de haut en bas. Prenant soin de palper toute la glande, cette action se réalise en saisissant les quartiers à pleines mains, les pouces mis en arrière et les autres doigts vers l'avant en exerçant une certaine pression.

-palpation des nœuds lymphatiques rétro-mammaires : également après la traite, on les palpe entre le pouce et l'index au-dessous de l'attache de la mamelle.

-les trayons : on encercle le trayon avec la main en le serrant avec examen visuel du corps et de l'extrémité [6] [8] [45].

Toutes les brebis sont en bonne santé sans aucune altération de l'état général. Elles présentent des mamelles apparemment saines, équilibrées, avec absence de toute lésion ou plaie visible sur le corps de la mamelle et le trayon et de signes évocateurs d'une inflammation aiguë (rougeur, chaleur, douleur et œdème) ou d'une inflammation chronique (abcès, induration,...). Les ganglions lymphatiques rétro-mammaires ne sont pas réactionnels.

3.1.2.2.1.2. Examen macroscopique du lait et estimation de sa quantité :

En début de traite, le lait de chaque quartier a été prélevé dans un récipient à fond noir et a été examiné pour apprécier sa qualité et ses caractères physiques. La quantité de la sécrétion laitière des brebis a été approximativement estimée suite aux traites manuelles effectuées les jours précédant l'induction de la mammite.

Le lait de nos brebis ne présente aucune modification significative et sa quantité était jugée comme normale.

3.1.2.2.2. Diagnostic de mammites subcliniques (CMT) :

Avant la traite, on a réalisé un CMT immédiatement après l'élimination des premiers jets. On utilise une plaque munie de 2 cupules correspondant aux 2 quartiers, sur chacune des 2 cupules on récupère 2 ml de lait du quartier correspondant et on lui ajoute 2 ml de liquide réactif (détergent), le Teepol. On agite la palette et on effectue une lecture dans les 20 secondes qui suivent sous une source de lumière.

En réalisant le CMT sur les différents quartiers de nos brebis, on a retenu le score « négatif » dont l'absence de tout précipité sur le lait prélevé a été constaté.

3.1.2.2.3. Diagnostic bactériologique :

3.1.2.2.3.1. Prélèvement :

On lave soigneusement le trayon à l'eau savonneuse et on le sèche complètement avec une serviette. On désinfecte l'extrémité du trayon à l'aide d'une serviette désinfectante à usage unique imprégnée de l'alcool (Isopropanol à 70 %), puis laisser sécher. On élimine les premiers jets puis on recueille rapidement environ 1 ml de lait dans un pot stérile avant la traite proprement dite en veillant à garder le pot de prélèvement avec son bouchon le plus horizontal possible près du trayon.



Figure 3.2 : Désinfection du trayon.

On identifie les pots en y inscrivant le numéro d'identification de l'animal et le quartier prélevé.

Les prélèvements ont été acheminés vers le laboratoire dans une glacière munie de piles de glace, et, dès l'arrivée au laboratoire, on a esquissé l'examen bactériologique.



Figure 3.3 : Prélèvement du lait.

3.1.2.2.3.2. Examen bactériologique :

Les prélèvements de lait ont été ensemencés sur une GN (gélose nutritive) et un milieu sélectif pour les staphylocoques (milieu de Chapman), puis étuvés en aérobiose dans les conditions d'incubation standard (37 °C/24 h) et prolonger l'incubation si nécessaire jusqu'à 48 h.

Toutes les cultures se sont avérées négatives.

3.1.2.3. Induction de mammite :

3.1.2.3.1. Choix de la souche bactérienne :

On a induit une mammite par une souche de référence de *Staphylococcus aureus* ATCC 33862.

3.1.2.3.2. Préparation de la suspension bactérienne et dose infectante :

La veille de l'induction, on a repiqué une souche de *Staphylococcus aureus* sur GN dans les conditions standard d'incubation. Le lendemain, on prépare une suspension bactérienne dans de l'eau physiologique stérile, puis on ajuste sa DO (densité optique) entre 0,08 et 0,10 à l'aide d'un

spectrophotomètre en choisissant une longueur d'onde de 625 nm. C'est l'équivalent de 0,5 McFarland.



Figure 3.4 : Induction de mammite staphylococcique.

3.1.2.3.3. Procédé d'induction :

Une fois la suspension bactérienne préparée, on l'achemine dans une glacière à poches de glace et on procède directement à l'induction. On désinfecte les mamelons par des serviettes désinfectantes à usage unique et on inocule, à l'aide de micropipettes stériles, 0,5 ml de la suspension bactérienne préparée dans chaque quartier.

3.1.2.4. Confirmation de la mammite staphylococcique :

3.1.2.4.1. Examen clinique :

Vingt-quatre heures après l'induction de la mammite staphylococcique, on n'a pas perçu des signes évocateurs d'une mammite clinique et un diagnostic de celle-ci n'a pu être établi. Vingt-quatre heures plus tard, on a constaté des symptômes de mammite clinique aiguë chez toutes les brebis inoculées par le germe. Les différents symptômes observés étaient essentiellement les signes cardinaux d'une inflammation aiguë (léger œdème,

rougeur, chaleur et +/- douleur) et une réaction des ganglions lymphatiques supra-mammaires (hypertrophie, chaleur) ; alors que les symptômes généraux étaient absents. Le jour suivant, une perception d'une formation dure (évoquant un abcès) au sein du parenchyme mammaire du quartier gauche de la brebis N 3 et des deux quartiers des brebis N 7 et N 8 a été signalée (tableau 3.1). La brebis N 6 a eu une mammite gangreneuse suraiguë et est tombée en état de choc en 24 heures, ce qui a valu son écartement de l'expérimentation. On lui a instauré un traitement précoce à base de corticoïdes et d'antibiotiques.

3.1.2.4.2. Examen macroscopique du lait et estimation de sa quantité :

Vingt-quatre heures après l'induction de la mammite staphylococcique, il n'y avait pas un changement franc des caractères du lait et de sa quantité, évocateur d'une mammite clinique. Mais le jour suivant, une diminution de la sécrétion laitière et une présence de pus et de grumeaux dans le lait ont été observées, tous quartiers concernés, le lait était donc purulent et de couleur jaunâtre. A noter que le pus était en abondance dans le quartier gauche de la brebis N 3 et les 2 quartiers des brebis N 7 et N 8 par rapport à tous les autres quartiers (tableau 3.1).

Tableau 3.1 : Caractères de la sécrétion laitière et consistance de la mamelle après induction de mammite par *Staphylococcus aureus*.

		Quantité du lait	Présence de pus	Présence de grumeaux	Foyer dur	Aspect du lait	Couleur du lait
Brebis N 1	Quartier droit	Diminution	++	++	–	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Diminution	++	++	–	Lait purulent	Jaunâtre
Brebis N 2	Quartier droit	Diminution	++	++	–	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Diminution	–	++	–	normal	Légèrement jaunâtre
Brebis N 3	Quartier droit	Diminution	++	++	–	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Diminution	+++	++	↕	Lait totalement purulent	Jaunâtre
Brebis N 4	Quartier droit	Diminution	++	++	–	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Diminution	++	–	–	Lait purulent	Jaunâtre
Brebis N 5	Quartier droit	Diminution	++	++	–	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Diminution	++	++	–	Lait purulent	Jaunâtre
Brebis N 7	Quartier droit	Diminution	+++	++	↕	Lait totalement purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Diminution	+++	++	↕	Lait totalement purulent	Jaunâtre
Brebis N 8	Quartier droit	Diminution	+++	++	↕	Lait totalement purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Diminution	+++	++	↕	Lait totalement purulent	Jaunâtre

(-) = absence (+) = peu présent (++) = moyennement présent
 (+++) = fortement présent (↕) = présence

3.1.2.4.3. CMT :

Le CMT réalisé sur les quartiers inoculés par le staphylocoque doré 48 heures après l'induction de la mammite était positif, dont de nets précipités ont été observés dans les récipients correspondant aux différents quartiers marquant un score « positif ».

3.1.2.4.4. Bactériologie :

Vingt-quatre heures après l'induction de la mammite staphylococcique, on a réalisé des prélèvements de lait. Ces derniers ont étéensemencés sur le milieu de Chapman et sur GN, puis incubés en aérobiose dans des conditions standard d'incubation (37 °C/24-48 h).

Les prélèvements de lait ont donné des cultures nettement positives sur le milieu de Chapman et sur GN après 24 heures d'incubation, avec les caractéristiques typiques de *Staphylococcus aureus*.



Figure 3.5 : Ensemencements des prélèvements du lait.

3.1.2.5. Traitement de la mammite staphylococcique :

3.1.2.5.1. Traitement des quartiers droits par une formule conventionnelle :

3.1.2.5.1.1. Choix du traitement :

On réalise un antibiogramme et on teste la sensibilité de *Staphylococcus aureus* vis-à-vis les antibiotiques disponibles sur le marché algérien en tant que préparations intramammaires. On réalise la méthode de diffusion des disques d'antibiotiques selon KIRBY-BAUER. L'antibiogramme a été standardisé par une méthode optique appropriée. A partir d'une culture jeune de 24 heures sur le milieu de Chapman, quelques colonies bactériennes ont été mises en suspension dans 5 ml d'eau physiologique stérile, la DO de la suspension bactérienne a été ajustée entre 0,08 et 0,10 par un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 625 nm. La suspension est prélevée par un écouvillon stérile et on en élimine l'excès sur la paroi du tube, ensuite on l'ensemence sur une gélose MH (Mueller Hinton) de telle manière que la totalité de la surface de celle-ci soit couverte de la suspension. Les disques d'antibiotiques sont distribués sur la surface de la gélose. Cette dernière est incubée en atmosphère ordinaire à 35-37 °C pendant 18-24 h.

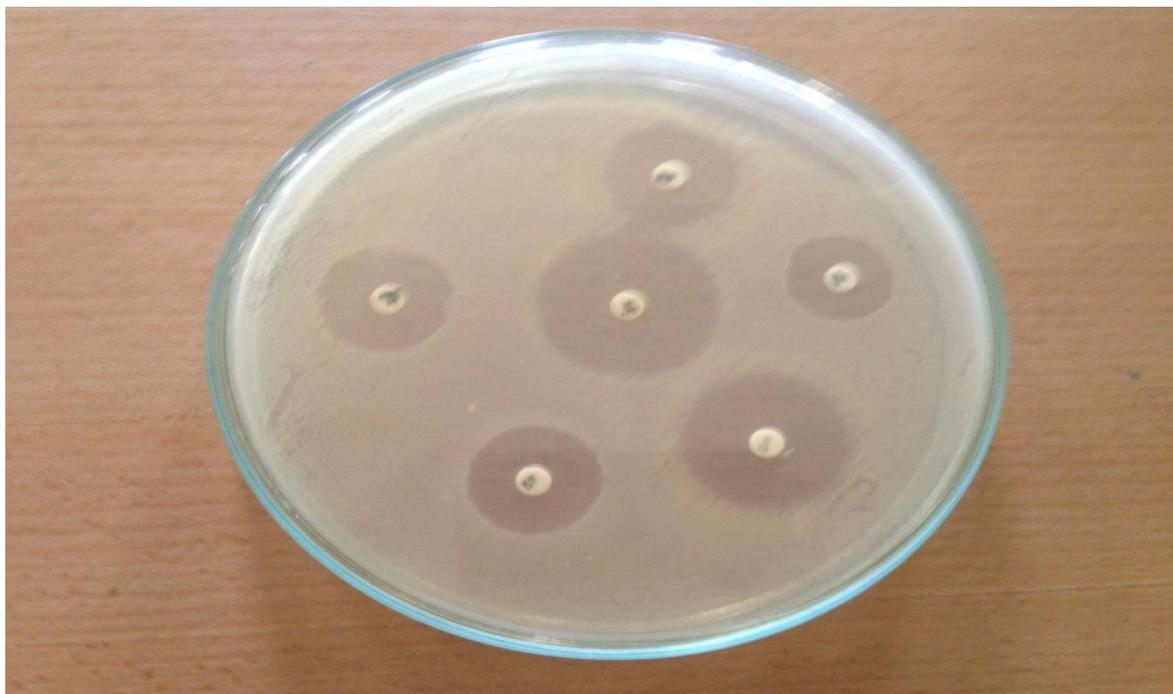


Figure 3.6 : Antibiogramme de *Staphylococcus aureus*.

On a testé la sensibilité de *S. aureus* en utilisant des disques d'antibiotiques imprégnés de Colistine (25 µg), de Tétracycline (30 µg) et d'Amoxicilline (20 µg)/acide clavulanique (10 µg) (**Biomaxima S.A. ul. Vetterrów 5, 20-277 Lublin, Poland**).

On effectue la lecture par mesure des diamètres (en mm) des zones d'inhibition en comparant les résultats obtenus aux valeurs critiques figurant dans les tables de lecture correspondantes.

On a choisi donc l'association Amoxicilline-acide clavulanique (**SYNULOX INTRAMAMMAIRE® ; Haupt Pharma Latina S.r.l. ; Italie ; 200 mg-50 mg/1 injecteur de 3 g**) ; dont *S. aureus* a présenté une zone d'inhibition de 24 mm pour l'association Amoxicilline/acide clavulanique.

3.1.2.5.1.2. Posologie et durée du traitement :

On administre dans chaque quartier et lors de chaque application un demi-injecteur, soit 1,5 g de la spécialité, sachant que le contenu de l'injecteur destiné à la vache est de 3 g.

La suspension intramammaire est administrée à raison d'une application par quartier toutes les 12 heures, dont le traitement complet comprend 5 applications.

Une fois la mammite staphylococcique diagnostiquée, on entame le traitement. Infuser d'une façon atraumatique le contenu d'une seringue par le canal du trayon dans chaque quartier, immédiatement après la traite complète de la demi-mamelle. Après insertion de la préparation d'antibiotique dans le trayon, on effectue un massage du pis en allant du bas en haut pour que le médicament s'infuse bien dans la totalité du quartier ; entre autres, on pince le trayon empêchant le médicament de refluer dehors. Rappelons la nécessité de respecter les précautions habituelles d'asepsie (hygiène très stricte) lors de la mise en œuvre du traitement intramammaire : nettoyage et désinfection soignée de l'orifice et toute l'extrémité du trayon avant l'administration du traitement, puis antisepsie finale du trayon par trempage ou pulvérisation.



Figure 3.7 : Vidange du quartier avant application du traitement.

3.1.2.5.2. Traitement des quartiers gauches par une formule alternative :

3.1.2.5.2.1. Choix du traitement :

La formule alternative utilisée pour traiter la mammite est à base de miel de l'euphorbe (75 %) et d'une solution d'amidon à 25 % (25 %). Notre miel a été récolté en 2014 dans une région steppique à Aflou (au Sud-Ouest algérien).

3.1.2.5.2.2. Posologie et durée du traitement :

On met en route 5 ml de la formule alternative par quartier lors de chaque application.

Le traitement alternatif consiste à pratiquer 5 applications de la préparation par quartier espacées de 12 heures.

On applique le traitement alternatif en même temps que le traitement conventionnel en suivant le même procédé. On remplit une seringue par le produit à utiliser, on l'introduit par voie intramammaire à travers le canal du trayon à l'aide d'une sonde intramammaire, en prenant soin à respecter les précautions habituelles d'asepsie. Entre chaque application et une autre, en

partant d'un quartier à un autre, la sonde intramammaire est lavée et nettoyée dans une solution antiseptique.



Figure 3.8 : Application du traitement alternatif.

3.1.2.6. Evaluation *in vitro* des préparations conventionnelle et alternative :

Les préparations conventionnelle et alternative sont évaluées par la détermination de leurs CMI en utilisant la méthode d'incorporation sur gélose MH selon la méthode de HEGAZI [180].

Elle consiste à réaliser une série de milieux gélosés de MH à concentrations croissantes en préparation concernée, en incorporant cette dernière au milieu de culture MH. Le volume total du mélange (milieu MH + préparation concernée) dans chaque boîte de Pétri a été ajusté à 5 ml. Les différentes boîtes contenant les différentes concentrations sontensemencées par un inoculum standard de la souche de *Staphylococcus aureus* de référence, plus un témoin positif, puis étuvés à 37 °C pendant 24 h. La CMI correspond à la concentration la plus faible qui inhibera la croissance bactérienne.

3.1.2.6.1. CMI du traitement conventionnel :

On réalise une série de milieux de MH à différentes concentrations en préparation d'antibiotique : 0,5 %, 0,75 % et 1 %.

A une concentration du produit de 0,5 %, la culture bactérienne était toujours négative. Il va falloir donc réaliser des concentrations plus basses. Cependant, vu que le traitement antibiotique utilisé était en rupture, on a considéré 0,5 % comme la CMI de celui-ci.

3.1.2.6.2. CMI du traitement alternatif :

Différentes concentrations de la formule alternative (5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 % et 10 %) ont été incorporées au milieu MH.

La CMI de la formule alternative est 7 %.

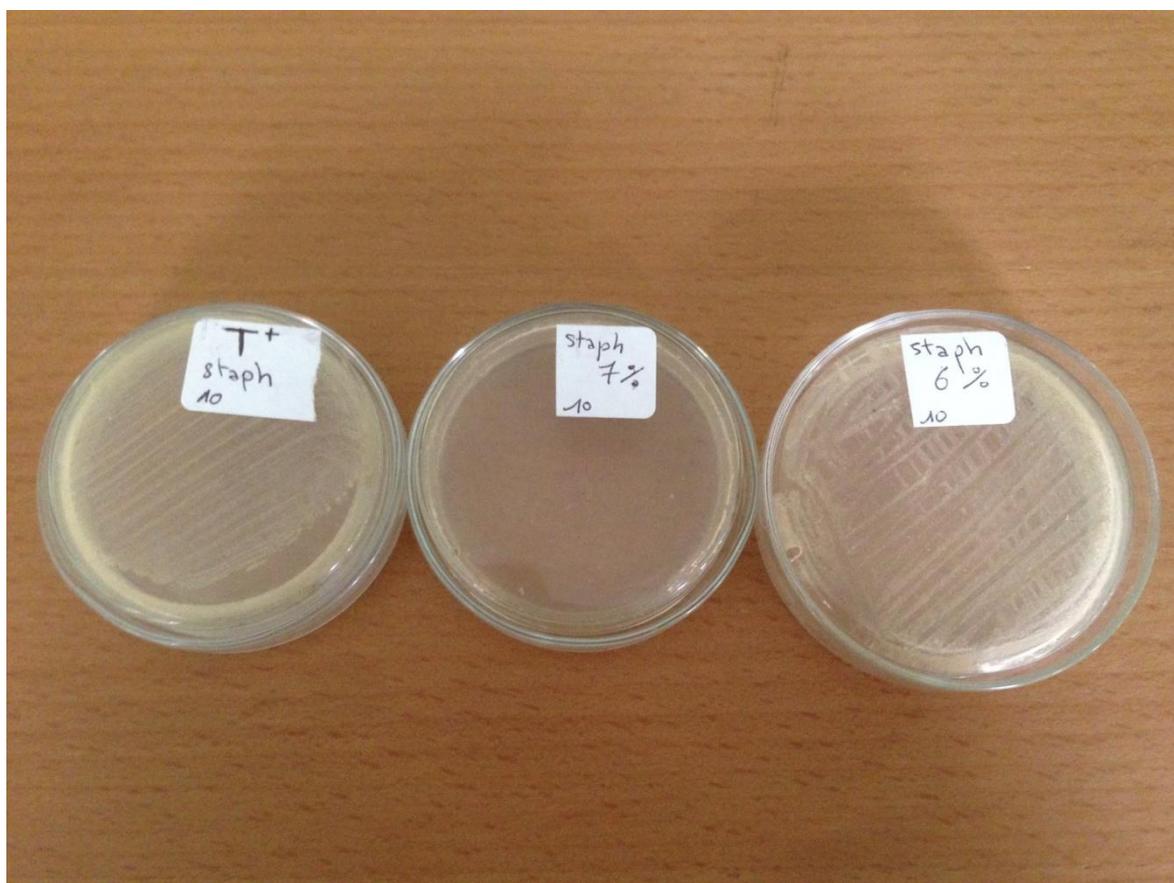


Figure 3.9 : CMI de la formule alternative.

3.2. Résultats :

3.2.1. Appréciation de l'efficacité des traitements conventionnel et alternatif :

3.2.1.1. Appréciation clinique :

Les brebis étaient examinées chaque jour après le début du traitement pour apprécier et suivre l'évolution clinique des mammites :

Vingt-quatre heures après le début du traitement, on a constaté un apaisement des signes cliniques locaux de l'inflammation. Dans les quartiers droits, il y a présence de grumeaux, la quantité de pus s'est trouvée augmentée et le lait est devenu entièrement purulent. Tandis que dans les quartiers gauches, le lait était liquéfié et de couleur marron avec présence de peu de pus et de grumeaux. Les abcès sont toujours présents (tableau 3.2).

Vingt-quatre heures plus tard, les signes cliniques de la mammites ont disparu au niveau des quartiers gauches et se sont anéantis davantage dans les quartiers droits. Le pus et les grumeaux ont commencé à diminuer dans les quartiers droits et ont carrément disparu dans les quartiers gauches, excepté le quartier gauche de la brebis N 3 et les 2 quartiers des brebis N 7 et N 8 qui ont conservé leurs abcès. Le lait était liquéfié et a gardé la couleur du miel dans les quartiers gauches (tableau 3.3).

Tableau 3.2 : Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 1^{er} jour après la mise en route des traitements.

		Quantité du lait	Présence de pus	Présence de grumeaux	Foyer dur	Aspect du lait	Couleur du lait
Brebis N 1	Quartier droit	Diminuée	++	-	-	Lait très purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	+	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 2	Quartier droit	Diminuée	++	-	-	Lait très purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	+	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 3	Quartier droit	Diminuée	++	-	-	Lait très purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	+	↕	↕	Liquéfié	Marron
Brebis N 4	Quartier droit	Diminuée	++	-	-	Lait très purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 5	Quartier droit	Diminuée	++	-	-	Lait très purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	+	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 7	Quartier droit	Diminuée	++	↕	↕	Lait très purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	+	↕	↕	Liquéfié	Marron
Brebis N 8	Quartier droit	Diminuée	++	↕	↕	Lait très purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	+	↕	↕	Liquéfié	Marron

(-) = absence (+) = peu présent (++) = moyennement présent

(+++)= fortement présent (↕) = présence

Tableau 3.3 : Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 2^{ème} jour après la mise en route des traitements.

		Quantité du lait	Présence de pus	Présence de grumeaux	Foyer dur	Aspect du lait	Couleur du lait
Brebis N 1	Quartier droit	Diminuée	++	+	-	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Augmentée	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 2	Quartier droit	Diminuée	++	-	-	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Augmentée	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 3	Quartier droit	Diminuée	++	+	-	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	+	-	↕	Liquéfié	Marron
Brebis N 4	Quartier droit	Diminuée	++	-	-	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Augmentée	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 5	Quartier droit	Diminuée	++	-	-	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Augmentée	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 7	Quartier droit	Diminuée	++	+	↕	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	+	-	↕	Liquéfié	Marron
Brebis N 8	Quartier droit	Diminuée	++	-	↕	Lait purulent	Jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	+	-	↕	Liquéfié	Marron

(-) = absence (+) = peu présent (++) = moyennement présent

(↕) = présence

A partir du 3^{ème} jour, les signes cardinaux de la mammite n'ont pas été perçus au niveau des quartiers droits. Le pus et les grumeaux disparaissaient de plus en plus jusqu'à absence totale le jour suivant. Les abcès dans les quartiers des brebis N 7 et N 8 ont débuté à diminuer de taille à partir du 4^{ème} jour après le début du traitement jusqu'à disparition complète en 6^{ème} jour ; par contre l'abcès du quartier gauche de la brebis N 3 était toujours présent, il est devenu chronique et a persisté après la cessation du traitement alternatif. Le lait dans les quartiers gauches a également gardé les caractéristiques précédemment décrites et il a repris ses qualités initiales 48 heures après l'arrêt du traitement alternatif (tableaux 3.4 ; 3.5 ; 3.6 ; 3.7 et 3.8).

Tableau 3.4 : Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 3^{ème} jour après la mise en route des traitements.

		Quantité du lait	Présence de pus	Présence de grumeaux	Foyer dur	Aspect du lait	Couleur du lait
Brebis N 1	Quartier droit	Diminuée	+	-	-	Légèrement purulent	Légèrement jaunâtre
	Quartier gauche	Augmentée	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 2	Quartier droit	Diminuée	+	-	-	Légèrement purulent	Légèrement jaunâtre
	Quartier gauche	Augmentée	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 3	Quartier droit	Diminuée	+	-	-	Légèrement purulent	Légèrement jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	+	-	↕	Liquéfié	Marron
Brebis N 4	Quartier droit	Diminuée	+	-	-	Légèrement purulent	Légèrement jaunâtre
	Quartier gauche	Augmentée	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 5	Quartier droit	Diminuée	+	-	-	Légèrement purulent	Légèrement jaunâtre
	Quartier gauche	Augmentée	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 7	Quartier droit	Diminuée	+	-	↕	Légèrement purulent	Légèrement jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	-	-	↕	Liquéfié	Marron
Brebis N 8	Quartier droit	Diminuée	+	-	↕	Légèrement purulent	Légèrement jaunâtre
	Quartier gauche	Normale	-	-	↕	Liquéfié	Marron

(-) = absence (+) = peu présent (↕) = présence

Tableau 3.5 : Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 4^{ème} jour après la mise en route des traitements.

		Quantité du lait	Présence de pus	Présence de grumeaux	Foyer dur	Aspect du lait	Couleur du lait
Brebis N 1	Quartier droit	Reprise	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 2	Quartier droit	Reprise	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 3	Quartier droit	Reprise	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Diminuée	-	-	↕	Liquéfié	Marron
Brebis N 4	Quartier droit	Reprise	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 5	Quartier droit	Reprise	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 7	Quartier droit	Diminuée	-	-	↓	Normal	Normale
	Quartier gauche	Diminuée	-	-	↓	Liquéfié	Marron
Brebis N 8	Quartier droit	Diminuée	-	-	↓	Normal	Normale
	Quartier gauche	Diminuée	-	-	↓	Liquéfié	Marron

(-) = absence (↕) = présence (↓) = faible diminution de taille

Tableau 3.6 : Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 5^{ème} jour après la mise en route des traitements.

		Quantité du lait	Présence de pus	Présence de grumeaux	Foyer dur	Aspect du lait	Couleur du lait
Brebis N 1	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 2	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 3	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Diminuée	-	-	↓	Liquéfié	Marron
Brebis N 4	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 5	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 7	Quartier droit	Diminuée	-	-	↓↓	Normal	Normale
	Quartier gauche	Diminuée	-	-	↓↓	Liquéfié	Marron
Brebis N 8	Quartier droit	Diminuée	-	-	↓↓	Normal	Normale
	Quartier gauche	Diminuée	-	-	↓↓	Liquéfié	Marron

(-) = absence (↓) = présence (↓↓) = forte diminution de taille

Tableau 3.7 : Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 6^{ème} jour après la mise en route des traitements.

		Quantité du lait	Présence de pus	Présence de grumeaux	Foyer dur	Aspect du lait	Couleur du lait
Brebis N 1	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 2	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 3	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Diminuée	-	-	↕	Liquéfié	Marron
Brebis N 4	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 5	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 7	Quartier droit	Reprise	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 8	Quartier droit	Reprise	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron

(-) = absence (↕) = présence

Tableau 3.8 : Caractères de la sécrétion laitière et consistance du parenchyme mammaire le 7^{ème} jour après la mise en route des traitements.

		Quantité du lait	Présence de pus	Présence de grumeaux	Foyer dur	Aspect du lait	Couleur du lait
Brebis N 1	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 2	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 3	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Diminuée	-	-	↑	Liquéfié	Marron
Brebis N 4	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 5	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron
Brebis N 8	Quartier droit	Normale	-	-	-	Normal	Normale
	Quartier gauche	Normale	-	-	-	Liquéfié	Marron

(-) = absence (↑) = présence

En résumé, tous les quartiers ont repris cliniquement au 7^{ème} jour après l'introduction des spécialités. Mais le quartier gauche de la brebis N 3 n'a pas complètement guéri au 7^{ème} jour, présentant toujours un abcès persistant et son lait s'est tardivement normalisé par rapport aux autres quartiers. A noter que le

lait était liquéfié et de couleur marron et n'a repris ses qualités initiales que 48 heures après l'arrêt du traitement alternatif. Il s'avère que l'amélioration clinique des quartiers traités par le traitement alternatif et non atteints d'abcès était nettement plus précoce que celle constatée au niveau des quartiers traités par l'antibiotique (figure 3.10).

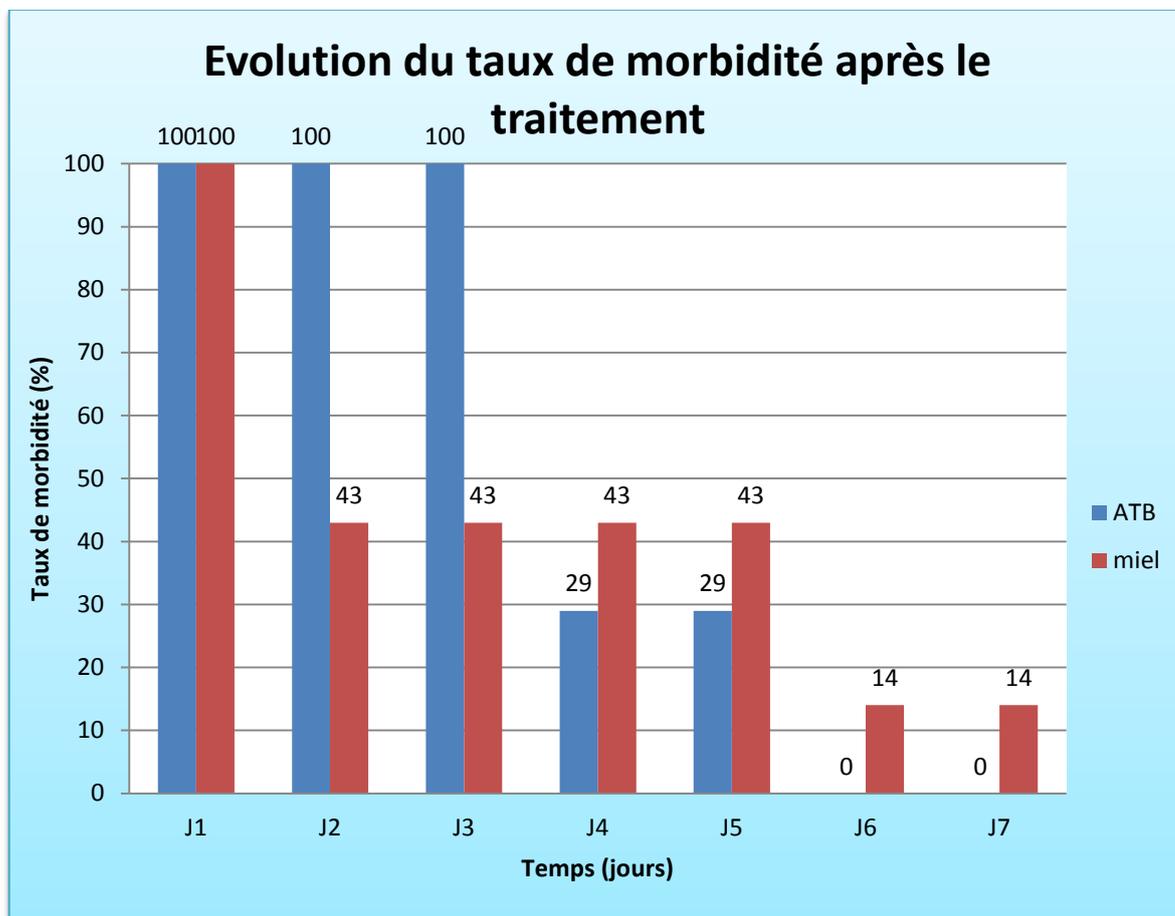


Figure 3.10 : Evolution du taux de morbidité après le traitement.

3.2.1.2. Appréciation de la production laitière :

On a tenté d'apprécier la quantité de la sécrétion laitière en la confrontant à celle estimée avant l'induction de la mammite staphylococcique :

Les trois premiers jours qui ont succédé la mise en œuvre du traitement, la sécrétion laitière est demeurée diminuée dans tous les quartiers droits (tableaux 3.2 ; 3.3 et 3.4) ; elle a été reprise le jour suivant équivalant vraisemblablement à celle appréciée avant l'induction de la mammite staphylococcique (tableau 3.5). Néanmoins, elle n'a été reprise que le 6^{ème} jour

chez les brebis N 7 et N 8 (tableaux 3.5 ; 3.6 ; 3.7). Le même résultat est noté le jour suivant (tableau 3.8).

Dans tous les quartiers gauches, la production laitière était approximativement normale le 1^{er} jour (tableau 3.2). Dans les quartiers qui ne possèdent pas d'abcès, elle s'est trouvée légèrement augmentée par rapport à la production initiale le 2^{ème} et le 3^{ème} jour (tableaux 3.3 ; 3.4), puis elle est redevenue normale à partir du 4^{ème} jour, c.à.d. 48 heures après l'arrêt du traitement alternatif (tableau 3.5). Tandis que dans les quartiers qui ont eu d'abcès, la sécrétion laitière est restée normale jusqu'au 3^{ème} jour (tableaux 3.3 ; 3.4), elle a diminué le 4^{ème} jour (48 heures après l'arrêt du traitement alternatif) (tableau 3.5) et elle a repris sa quantité initiale le 6^{ème} jour (tableau 3.7), sauf chez la brebis N 3 où elle est demeurée toujours diminuée jusqu'au 7^{ème} jour (tableaux 3.7 et 3.8).

En conclusion, tous les quartiers ont retrouvé leur sécrétion laitière initiale au 7^{ème} jour après la mise en route des traitements. Ce qui n'était pas le cas pour la brebis N 3 dont son quartier gauche a eu toujours une diminution de la production laitière. On note également que la récupération de la production laitière dans les quartiers gauches n'ayant pas d'abcès était plus précoce que celle constatée dans les quartiers droits (figure 3.11).

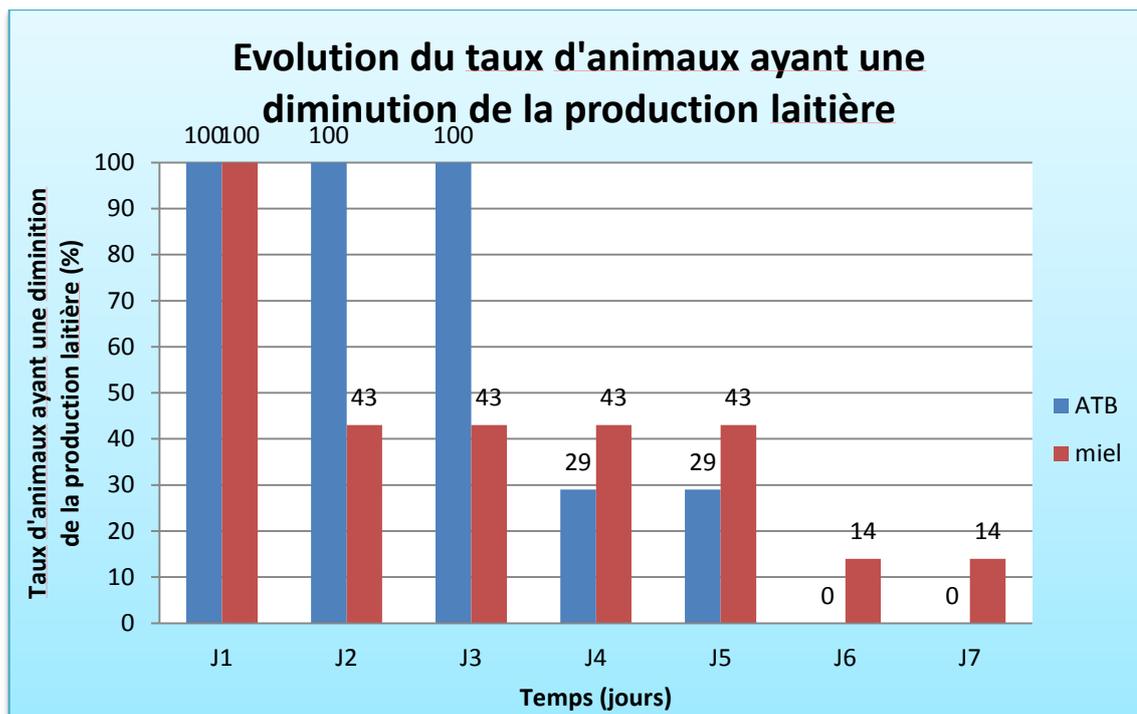


Figure 3.11 : Evolution du taux d'animaux ayant une diminution de la PL.

3.2.1.3. Appréciation bactériologique :

Toutes les 24 heures après l'emploi du traitement, on réalise des prélèvements du lait et on entreprend un diagnostic bactériologique usuel (tableau 3.9) :

Les prélèvements réalisés après 24 heures et 48 heures, tous quartiers confondus, étaient négatifs.

Le quartier gauche de la brebis N 3 et les deux quartiers des brebis N 7 et N 8 sont redevenus positifs à partir du 3^{ème} prélèvement.

Les prélèvements des deux quartiers des brebis N 7 et N 8 étaient positifs les jours suivants mais le nombre de colonies bactériennes diminuait au fil du temps, jusqu'à la négativité des cultures à partir du 6^{ème} jour après la mise en route de celui-ci.

Les prélèvements suivants du quartier gauche de la brebis N 3 étaient tous positifs avec un nombre croissant de colonies avec le temps et ils l'étaient toujours après l'arrêt du traitement alternatif.

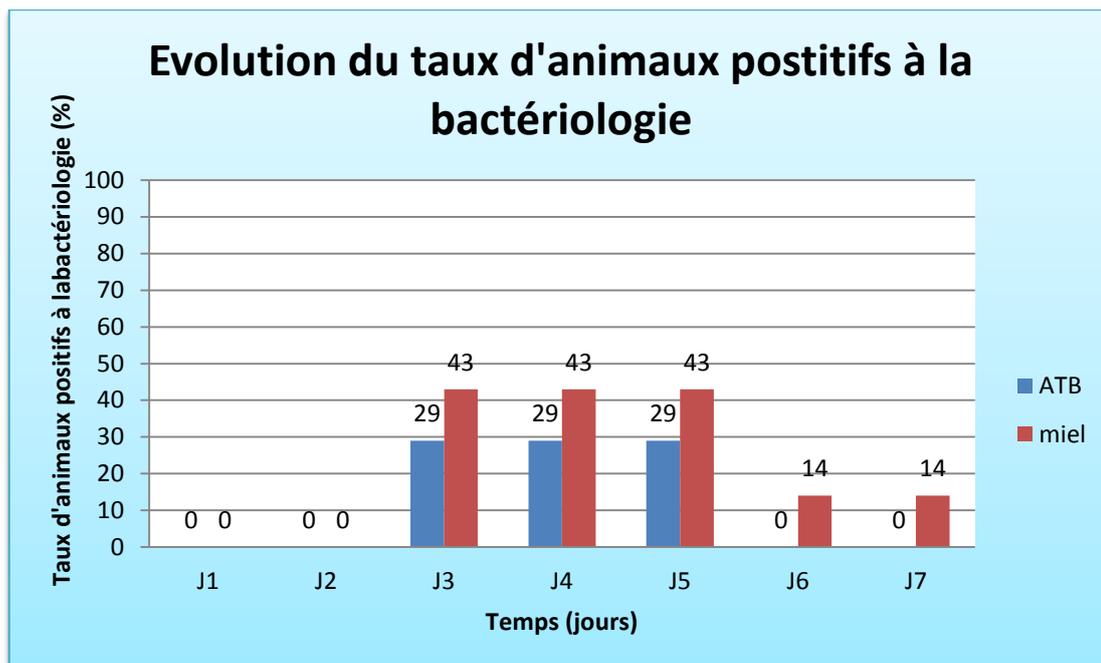


Figure 3.12 : Evolution du taux d'animaux positifs à la bactériologie.

3.2.1.4. Appréciation cellulaire :

On a réalisé un CMT pour tous les quartiers 4 semaines de suite après le début du traitement de la mammite staphylococcique (tableau 3.10) :

Tous les prélèvements des 1^{ère} et 2^{ème} semaines, tous quartiers confondus, ont réagi positivement au CMT avec des fluctuations de la floculation d'un quartier à l'autre.

Les prélèvements des quartiers droits de la 3^{ème} semaine ont donné un résultat négatif, alors que ceux des quartiers gauches étaient positifs.

Le même résultat était enregistré la semaine suivante.

Tableau 3.10 : Evolution cellulaire de la mammite staphylococcique après la mise en route des traitements conventionnel et alternatif.

	Brebis N 1		Brebis N 2		Brebis N 3		Brebis N 4		Brebis N 5		Brebis N 7		Brebis N 8	
	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G
1 ^{ère} semaine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2 ^{ème} semaine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3 ^{ème} semaine	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
4 ^{ème} semaine	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+

D = quartier droit G = quartier gauche (-) = absence de précipités
 (+) = présence de précipités

On estime qu'il y a absence de mammite subclinique dans les différents quartiers droits, tandis que le lait des quartiers gauches a un taux de cellules élevé avec présence éventuelle de mammite subclinique (figure 3.13).

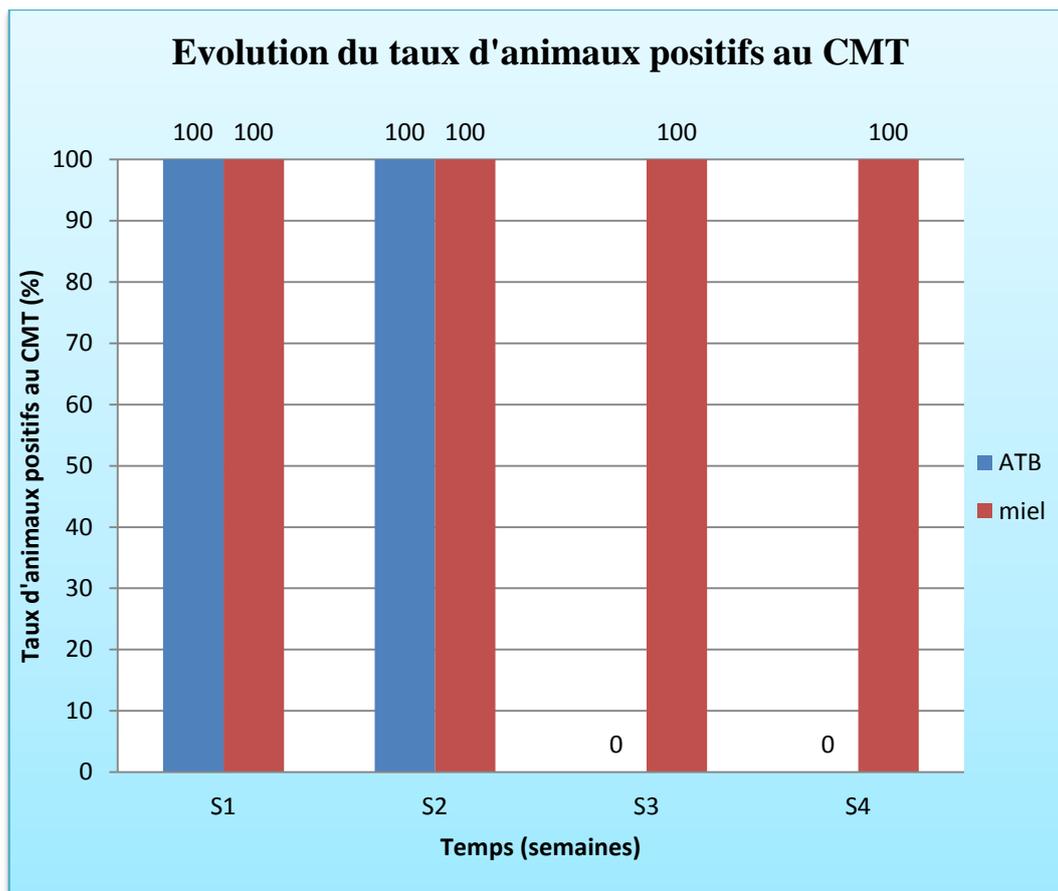


Figure 3.13 : Evolution du taux d'animaux positifs au CMT.

3.2.2. Utilisation des critères de guérison des mammites cliniques :

3.2.2.1. Guérisons clinique et cellulaire :

Au bout de 5 à 6 jours après la mise en route des traitements, tous les quartiers, sauf le quartier gauche de la brebis N 3, se sont parfaitement améliorés sans aucune aggravation clinique et les signes de la mammite ont absolument disparu.

Un mois après l'induction de la mammite staphylococcique, on a ré-esquissé un diagnostic clinique de mammite pour tous les quartiers guéris. Aucun signe clinique local ou fonctionnel évoquant une mammite clinique n'a été signalé.

Les CMT réalisés la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine qui ont fait suite au traitement de la mammite staphylococcique étaient négatifs pour tous les quartiers droits, tandis que les CMT des quartiers gauches étaient positifs.

3.2.2.2. Guérison bactériologique :

Les prélèvements de tous les quartiers, sauf celui du quartier gauche de la brebis N 3, étaient négatifs au test bactériologique le 6^{ème} jour après le début du traitement.

Conclusion :

Le protocole thérapeutique conventionnel est jugé comparable en termes d'efficacité à celui alternatif sauf pour le quartier gauche de la brebis N 3.

3.3. Discussion :

3.3.1. Appréciation de l'efficacité des traitements conventionnel et alternatif :

La glande mammaire met 2 à 4 semaines pour récupérer totalement des suites d'une mammites clinique. L'appréciation de l'efficacité réelle des traitements doit être objective et raisonnée. La guérison doit être considérée à différents niveaux (critères de guérison) [6].

3.3.1.1. Appréciation clinique :

C'est l'évolution progressive et le retour à la normale au niveau de la mamelle dans les 7 jours suivant la mise en route du traitement : une sécrétion mammaire qui redevient d'aspect normal, et disparition complète des signes généraux et locaux de mammites. Le critère de guérison clinique est facilement envisageable au niveau de l'élevage et a une importance fondamentale [6].

L'évolution clinique des mammites est suivie et appréciée toutes les 24 heures après le début du traitement [6] ; [181] :

-tous les quartiers traités par l'antibiotique et 6 quartiers parmi 7 traités par la formule alternative sont guéris cliniquement. L'amélioration clinique des quartiers traités par la formule alternative était plus rapide et plus précoce, donc plus satisfaisante, que celle des quartiers traités par l'antibiotique, excepté ceux qui ont présenté des abcès dont l'amélioration clinique était un peu plus tardive que celle des autres quartiers, ce qui a coïncidé avec la diminution de taille des abcès jusqu'à leur disparition complète.

-un seul quartier traité par la formule alternative a développé un abcès chronique qui a persisté au 7^{ème} jour après le début du traitement et son lait s'est tardivement normalisé par rapport à celui des autres quartiers.

-le lait de tous les quartiers traités par la formule alternative était plus ou moins liquéfié et de couleur marron (couleur de miel), il a repris ses caractères normaux 48 heures après l'arrêt du traitement alternatif. Cela pourrait être imputé à l'effet osmotique exercé localement par le miel au niveau de la mamelle, qui est vraisemblablement à l'origine de la liquéfaction et la coloration marron du lait. En effet, son osmolarité (capacité à extraire l'eau des cellules vivantes), conséquence à sa forte teneur en sucre, favorise l'exsudation en générant un flux de liquides sanguin et lymphatique vers l'extérieur [164] ; [13] ; [165].

Or, la disparition des signes cliniques n'est pas systématiquement associée à une élimination du microbe de la mamelle [6].

3.3.1.2. Appréciation de la production laitière :

C'est la reprise progressive de la lactation au niveau où elle était avant la mammite clinique dans les 7 jours après le début du traitement [6] :

-tous les quartiers traités par l'antibiotique et 6 quartiers parmi 7 traités par le traitement alternatif ont repris leur sécrétion laitière initiale. La reprise de cette dernière était plus rapide et plus précoce, donc plus satisfaisante, dans les quartiers traités par le traitement alternatif que celle des quartiers traités par l'antibiotique, quoiqu'elle ait été reprise un peu plus tardivement dans les quartiers manifestant d'abcès, coïncidant ainsi avec le décroissement des abcès jusqu'à leur complète disparition.

-la sécrétion laitière était approximativement normale dans les quartiers traités par la formule alternative dès le premier jour après le début du traitement. Dans les quartiers ne présentant pas d'abcès, elle s'est avérée légèrement augmentée à partir du jour suivant et elle a recouvré sa quantité initiale 48 heures après l'arrêt du traitement alternatif. Ça pourrait s'expliquer également par l'effet osmotique du miel. L'exsudation qu'il génère au niveau de la mamelle

serait à l'origine de l'augmentation de la production laitière [164] ; [13] ; [165]. Une telle augmentation de la production laitière suite à l'application intramammaire du miel a été constatée par NAHED *et al.* et ABDE-LHAFEEZ *et al.* [182] ; [183].

Cela ne préjuge en rien de l'état infectieux de la mamelle. Au contraire, des quartiers ayant beaucoup souffert suite à une mammite clinique peuvent avoir complètement guéri et être sains mais aussi avoir perdu une grande partie de leur production [6].

3.3.1.3. Appréciation bactériologique :

C'est la disparition du germe en cause au niveau du lait dans les 7 jours après le début du traitement. C'est le critère qui revêt le plus une importance primordiale et est considéré comme le plus pertinent actuellement pour juger de l'efficacité d'un traitement. Il est mis en œuvre dans le cadre de recherche [6].

Tous les prélèvements de 24 heures et de 48 heures des quartiers traités par l'antibiotique étaient négatifs :

-cela s'avère raisonnable, vu l'installation précoce du traitement, la rapidité et la puissance de son effet bactéricide [184] prouvé également par sa faible CMI (0,5 %) et sa diffusion rendue facile dans tous les tissus par la présence d'un corticoïde qui provoque une résorption très rapide de l'antibiotique du tissu mammaire dans le sang [6] ; [184]. On a choisi une préparation pourvue d'un anti-inflammatoire (Prednisolone), car le miel est doué également d'une propriété anti-inflammatoire [174] ; [13] ; [175] ; [176] ; espérant avoir équivalence et similarité d'action des deux traitements conventionnel et alternatif.

-le traitement antibiotique administré qui est probablement massif pourrait être à l'origine de ce résultat. En effet, les préparations antibiotiques commercialisées de traitement intramammaire possédant une AMM chez les brebis sont très rares actuellement, voire inexistantes ; les éleveurs ne peuvent donc utiliser que les produits destinés à la vache [46]. Dans ce contexte, on a administré la

moitié d'un injecteur intramammaire de 3 g destiné aux bovins dans chaque quartier, à 2 prises espacées de 12 heures.

Tous les prélèvements de 24 heures et de 48 heures des quartiers traités par la formule alternative étaient négatifs :

-effectivement, le traitement était précocement administré et les propriétés antiseptiques et antibactériennes du miel sont connus depuis les temps immémoriaux [13] ; [158] ; [159].

-en plus, l'effet synergique efficace de l'amidon et du miel contre *Staphylococcus aureus* a été révélé *in vitro* par BOUKRAA et AMARA [12].

-la diffusion très rapide du miel due à son effet anti-inflammatoire [174] ; [13] ; [175] ; [176] est à prendre en considération pour expliquer ce résultat spectaculaire.

-il reste à discuter la massivité ou non du traitement alternatif, étant donné qu'on s'est inspiré des études précédemment menées. NAHED *et al.* ont traité des mammites subcliniques bovines en injectant 10 ml de miel par quartier chaque jour ou jour par jour [182] ; tandis que THATCHER a traité des mammites subcliniques bovines en injectant 5 ml de miel par quartier une fois par jour [185]. En l'absence de protocoles thérapeutiques standardisés pour notre formule alternative, et sur la lumière de ces études, le traitement consistait à réaliser 2 applications de 5 ml par quartier, espacées de 12 heures.

Les quartiers présentant d'abcès (3 quartiers traités par la formule alternative et 2 quartiers traités par l'antibiotique) sont redevenus positifs à partir du 3^{ème} prélèvement :

-premièrement, ce retour à la positivité paraît logique car il a été enregistré 24 heures après l'arrêt de l'administration des traitements, ce qui expliquerait aussi que notre traitement était fort en matière de dose et de durée. Il s'agit d'un traitement d'attaque qui consistait à administrer cinq (5) fortes doses toutes les 12 heures.

-deuxièmement, ça pourrait avoir une explication plus raisonnable puisqu'environ 30 à 40 % des cultures bactériologiques du lait s'avèrent négatives. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce fait : excrétion intermittente, bactéries présentes en concentration inférieure au seuil de détection (100 CFU/ml),... etc. [5]. *Staphylococcus aureus* a une très grande tendance à l'internalisation le plus profondément dans les tissus mammaires. On peut alors la détecter non seulement dans le lait mais aussi dans les cellules, qu'il s'agisse de cellules épithéliales ou de globules blancs, ainsi que dans des micro-abcès. En effet, cette bactérie a la particularité de s'enkyster dans le tissu mammaire et se mettre à l'abri dans des micro-abcès et aussi dans les cellules, et de ne plus être excrétée dans le lait : sa recherche dans le lait peut alors se révéler faussement négative [6].

-il faut noter aussi, qu'en fonction de sa concentration et de son origine botanique, un miel peut être bactéricide ou être bactériostatique [13]. Si notre miel était bactériostatique, ça pourrait expliquer le retour de la positivité des prélèvements du lait de certains quartiers traités par le miel suite à l'arrêt du traitement, supposant qu'il n'y avait pas une élimination totale du germe ; ce qui suscite des études ultérieures plus avancées.

Les prélèvements des quartiers redevenus positifs, excepté un, traité par la formule alternative, étaient positifs les jours suivants mais le nombre de colonies bactériennes diminuait au fil du temps, jusqu'à la négativité des cultures à partir du 6^{ème} jour après la mise en route des traitements, étant concomitant avec la disparition des abcès. Par contre, le quartier resté abcédé a conservé sa positivité au test bactériologique au cours des cultures suivantes, dont le nombre de colonies augmentait avec le temps. Les cultures étaient toujours positives même après l'arrêt du traitement alternatif. Cette constatation pourrait étayer notre hypothèse précédente à propos de la relation existante entre la présence d'abcès et la positivité du prélèvement de lait au test bactériologique.

Enfin, tous les quartiers traités par l'antibiotique et 6 quartiers parmi 7 traités par la formule alternative ont recouvert un lait sain exempt du germe en

cause ; mais les quartiers ayant d'abcès ont éprouvé une guérison bactériologique tardivement par rapport aux quartiers qui n'en ont pas eu.

En résumé :

-le recouvrement clinique et zootechnique des quartiers traités par la formule alternative était satisfaisant. Il était plus rapide et plus précoce que celui des quartiers traités par l'antibiotique.

-certains quartiers ont présenté d'abcès, leur guérison clinique, zootechnique et bactériologique était toujours plus tardive que celle des quartiers sans abcès.

Tous les quartiers traités par l'antibiotique ont démontré une guérison clinique, zootechnique et bactériologique, soit un taux de guérison de 100 %.

-la bibliographie compte plus de recommandations générales et d'observations cliniques (sans lots témoins) que d'essais contrôlés (études cas-témoin). En l'absence d'essai contrôlé, il n'est pas possible de montrer l'effet des antibiotiques destinés à la vache en termes de guérison clinique ou bactériologique chez la brebis ; seules des observations cliniques témoignent de leur efficacité présumée et font état de « récupération », sans que les critères d'appréciation soient toujours clairement définis [46] ; [9].

-le taux de guérison trouvé dans cette présente étude est spectaculaire, indiquant que l'action de l'antibiotique dans la mamelle est forte (faible CMI de 0,5 %) et de durée tout à fait suffisante.

-*S. aureus* est trouvé largement sensible à notre antibiotique en antibiogramme. MONSALLIER a montré, dans une étude menée sur 339 souches de *Staphylococcus aureus*, un taux de sensibilité à SYNULOX INTRAMAMMAIRE® de 100 % [184].

-à propos de la durée du traitement, la suspension intramammaire est administrée à raison d'une application par quartier toutes les 12 heures. Le traitement complet est de 3 applications par quartier à traiter. A noter qu'en cas d'infection causée par *Staphylococcus aureus*, une antibiothérapie plus longue peut être requise. Ainsi, la durée totale du traitement dépend des

recommandations du vétérinaire, mais celui-ci doit être suffisamment long pour assurer la récupération complète de l'infection mammaire [186]. Vu la sévérité des signes cliniques de la mammite staphylococcique manifestée par nos brebis, et la rapidité d'installation d'une mammite clinique suraiguë avec un état de choc chez une parmi elles, il nous a semblé pertinent d'utiliser 5 applications par quartier à raison d'une application toutes les 12 heures.

-*S. aureus* est donc sensible au traitement antibiotique utilisé. Une telle sensibilité de *S. aureus* responsable de mammites ovine, bovine [187] et caprine [180] ; [188] ; [189] aux β -lactamines a été rapportée.

-mais notre résultat *in vivo* n'est pas conforme à celui trouvé par MONSALLIER dont l'étude a démontré un taux de guérison à 7 jours d'une mammite bovine à *S. aureus*, traitée également par SYNULOX INTRAMAMMAIRE[®], de 86 %. Cette différence pourrait être due à notre traitement probablement plus massif, différence d'espèces sur lesquelles les études ont été menées, différence probable de souches de *S. aureus* et le faible effectif des brebis qui ne permet pas de donner un taux de guérison fiable et extrapolable [184].

Six (6) quartiers parmi sept (7) traités par la formule alternative ont démontré une guérison clinique, zootechnique et bactériologique, soit un taux de guérison de 86 %.

-ce taux de guérison est vraisemblablement satisfaisant, renseignant sur la forte action du traitement alternatif et sur sa durée suffisante.

-notre souche de *S. aureus* était sensible à une faible concentration du traitement alternatif à base de miel, dont la CMI renseignant sur l'activité antimicrobienne était de 7 %. Cela indique que la formule alternative présente une forte activité antimicrobienne (qualité antimicrobienne supérieure). SEBASTIAN a également constaté que *S. aureus* a été tué par une basse concentration de 10 à 20 % de miel [158].

-l'activité antibactérienne de notre formule est plus significative que celle d'autres variétés de miels utilisés en monothérapie : 10 % (miel à activité antibactérienne peroxydasique) [14] ; [164] ; [190] ; [191], 10-20 % [158], 11-14

% (miel Algérien récolté à Tiaret) [180], 12,5 % (miel égyptien) [183], $13,25 \pm 0,95$ % (miel Algérien, récolté à Tiaret) [180], 13,3 % (miel de fenouil) [192], de 20,83 % (miel de trèfle) à 33,33 % (miel de fenouil) dont plusieurs variétés de miels ont été testés, 25% [193], 25-30 % [194], 40 % ou plus [195], 8-50 % ou plus (miels de différentes origines botaniques ou géographiques) [196] ; [197] ; [198] ; [193] et 20-80 % [199]. *S. aureus* est inhibé par 1-5 % de miel de manuka, 1-5 % de miel avec activité peroxydasique et plus de 10 % de miel artificiel [14].

-d'autre part, cette activité antibactérienne demeure faible, comparée à celle d'autres miels testés en monothérapie : moins de 1,8 % [200] ; [191], 3-6 % voire moins (miels de différentes origines botaniques ou géographiques) [196] ; [197] ; [198] ; [193], 4-5% [201], 5 % (miel malais) [202], 5 % (miel à activité antibactérienne peroxydasique), 5 % (miel de manuka à activité antibactérienne non-peroxydasique) [14] ; [164], [190] ; [191], 6 % (miel de manuka de RU) [203] et 6,25 % (miel éthiopien) [204].

-au sujet de la durée du traitement, les protocoles thérapeutiques standardisés pour la formule alternative utilisée sont absents. Cependant, certains auteurs ont proposé des protocoles thérapeutiques par le miel en monothérapie pour le traitement des mammites subcliniques chez la vache. ALAN THATCHER a traité une fois par jour pendant 4 à 6 jours par le miel de manuka, il a constaté une guérison cellulaire initiale de 73 % le 10^{ème} jour, un retour de CCS élevés chez 62,5 % des vaches plus tard et une guérison cellulaire finale de 27 %. Il a conclu que ces taux de guérison probablement encore relativement faibles sont décevants et indiquent que l'action du miel de manuka dans la mamelle était probablement de durée tout à fait courte, donc réponse uniquement temporaire [185]. Tandis que NAHED *et al.* ont traité par le miel de fenouil à 10 % une fois par jour pendant 3 jours ou jour par jour pour 3 doses successives, mais associé à une administration intramusculaire d'un antihistaminique. Le premier protocole a également défailli [182]. Dans le contexte de cette lacune, et pour avoir un protocole thérapeutique similaire à celui du traitement conventionnel, on a pratiqué 5 applications de la préparation alternative, à raison d'une application par quartier toutes les 12 heures.

-l'effet antimicrobien du miel a été rapporté par NAHED *et al.* et ABDEL-HAFEEZ *et al.*, qui ont montré une diminution significative du nombre bactérien total à partir du 3^{ème} jour après les infusions intramammaires du miel de fenouil à 10 % utilisées dans les traitements de mammites bovines subcliniques [182] ; [183]. Plusieurs auteurs ont étudié l'activité antibactérienne du miel et ont trouvé que *S. aureus* était bien inhibé par le miel de manuka [194] ; [205]. COOPER *et al.* ont réalisé une étude qui démontre l'efficacité *in vitro* du miel de manuka et du miel pasteurisé sur une souche de *Staphylococcus aureus* résistante à la Méthicilline ainsi que sur des souches d'entérocoques résistant à la Vancomycine [160].

-MULLAI et MENON ont évalué l'activité antibactérienne de différents types de miel (miel de manuka, miel de bruyère et miel indien localement commercialisé), ils ont trouvé que le miel local (Khadikraft) a produit la meilleure activité contre *P. aeruginosa*, *E. coli* et *S. aureus* [206]. KHALIL et collaborateurs ont trouvé que les miels monoforaux testés, disponibles dans la région nord de Bangladesh, ont montré une activité antibactérienne significative contre les agents pathogènes entériques infectant les plaies [207]. SELCUK et NEVIN ont trouvé que le miel d'origine turque (région de Rize-Anzer) était le plus efficace sur les bactéries cliniquement isolées [208]. Aussi, l'application de miel sur des plaies infectées par *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* et staphylocoques autres que *S. aureus* aboutit à leur aseptie en quelques jours et guérissent promptement [158] ; [13] ; [159].

-l'effet synergique efficace de l'amidon et du miel contre *Staphylococcus aureus* a été élucidé *in vitro* [12]. Plusieurs autres études ont démontré *in vitro* une action additive et synergique du miel et de l'amidon contre *Candida albicans*, *Aspergillus niger* et *Pseudomonas aeruginosa* [209] ; [210] ; [211] et un effet synergique de l'amidon et de la gelée royale contre *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* [10]. Egalement, l'activité antimicrobienne du miel de fenouil pourrait être maximisée par l'ajout de 10 % de poudre de propolis [192].

-l'activité antibactérienne du miel pourrait être due à l'action combinée de propriétés physiques et chimiques [13]. Plusieurs facteurs peuvent être inclus :

l'effet osmotique [164] ; [212] ; [13] ; [165] ; [166] ; [167], l'acidité [13], la présence du peroxyde d'hydrogène [213] ; [158] ; [13] ; [168], la présence des substances non peroxydasiques [213] ; [163] et la présence d'autres facteurs antibactériens comme la propolis qui contient des flavonoïdes [196] ; [166], les acides phénoliques [170], la défensine-1 [158], certains composants biologiques et antioxydants (agents immuno-modulateurs) [214] ; [215] et certaines huiles essentielles extraites des plantes butinées par les abeilles. Le miel a une valeur thérapeutique certaine, bien que difficilement explicable dans certains cas [158].

-finalement, la mammite staphylococcique induite a bien répondu à notre traitement alternatif à base de miel. Il paraît que la mammite clinique répond bien plus probablement au miel lorsque les bactéries impliquées ne sont pas particulièrement invasives des tissus (œdème et rougeur mammaires non significatifs), comme le cas de certains staphylocoques [185]. Une étude néo-zélandaise a montré que le miel inhibe la croissance des bactéries les plus fréquemment impliquées dans les mammites bovines, comme *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysagalactiae*, *Streptococcus uberis* [13] ; [14]. Il est documenté et prouvé que *S. aureus* est l'espèce la plus sensible à l'activité antimicrobienne du miel, toutes les souches bactériennes étudiées [216] ; [217].

Un seul quartier traité par la formule alternative n'a pas guéri (14 % d'échec thérapeutique) au 7^{ème} jour après le début du traitement. C'était celui qui a eu un abcès chronique persistant.

-en effet, *Staphylococcus aureus* a la particularité de s'enkyster dans le tissu mammaire et former des abcès, à l'origine de mammites chroniques, et est très parfois difficile à éliminer après un traitement en lactation [98] ; [9] ; [6].

-certaines mammites pourraient ne pas répondre bien aux antibiotiques, cela est dû aux bactéries ayant la capacité d'être abritées par la paroi du tissu cicatriciel et la tendance de certaines bactéries à se soustraire dans les cellules de système immunitaire, comme le cas de *Staphylococcus aureus*. En

présence d'abcès dans ce quartier, il s'avère raisonnable de supposer que l'activité du miel était limitée par les mêmes facteurs qui limitent l'utilité des antibiotiques dans ces cas [185].

3.3.1.4. Appréciation cellulaire :

Le critère de guérison cellulaire renseigne sur l'état infectieux de la mamelle. Le CMT pourrait être employé dans ce cas avec l'objectif de suivi du devenir de la mammite dans les semaines qui suivent son traitement. Il a une importance fondamentale et reste le test le plus économique, le plus disponible et le plus facilement accessible au niveau de l'élevage pour évaluer une guérison cellulaire [6].

Les quartiers droits sont guéris tardivement, soit la 3^{ème} semaine après le début du traitement, et 2 semaines après la guérison clinique, zootechnique et bactériologique. En effet, le CMT doit être répété en prenant garde de respecter un délai pour le réaliser, car les cellules diminuent tardivement après la guérison clinique [6].

Les CMT réalisés pour les quartiers gauches étaient positifs la 2^{ème} et la 3^{ème} semaine après la guérison clinique, zootechnique et bactériologique. Ces réactions ne peuvent pas être tenues compte, elles pourraient être considérées comme faussement positives puisqu'il y a une augmentation significative du pourcentage des lymphocytes, et le CMT a donc des résultats extrêmement faux par excès [218] ; [219]. Nos résultats étaient en accord avec ceux de NAHED *et al.* qui ont réalisé un CMT chez toutes les vaches avant le traitement des mammites par le miel, des scores allant du T (trace) aux ++ve ont été retenus, alors que, après le traitement, des réactions extrêmement positives (+++ve) ont été observées [182]. Les mêmes résultats ont été enregistrés par ABDEL-HAFEEZ *et al.* et ont persisté pour 3 mois après l'infusion intramammaire du miel [183].

3.3.2. Utilisation des critères de guérison des mammites cliniques :

Il est fondamental de pouvoir juger les résultats des traitements mis en œuvre. En effet, seule une appréciation raisonnée et objective permettra de juger l'efficacité réelle des protocoles thérapeutiques utilisés [6].

3.3.2.1. Guérisons clinique et cellulaire :

Deux paramètres peuvent être utilisés (tableau 3.15) [6] :

1-absence d'échecs cliniques ou de rechutes suite au traitement : un échec clinique est défini par une absence de guérison clinique au bout de 5 jours ou une aggravation de la mammite 48 heures après le début du traitement. La rechute peut se définir par une nouvelle mammite clinique affectant le même quartier dans le mois qui suit l'apparition de la première mammite [6].

D'après l'appréciation clinique de l'efficacité des traitements mis en œuvre, ceux-ci ont réussi à guérir la mammite staphylococcique. En effet, il n'y en avait pas un échec clinique dans tous les quartiers, excepté un traité par la formule alternative ; la guérison clinique des mammites était significative au cours des 5 premiers jours.

Un autre élément qui vient de confirmer le succès des traitements est l'absence de rechute des mammites 1 mois plus tard.

2-résultats de guérison cellulaire : retour à la normale des CCS après un délai plus ou moins long [6].

La négativité des CMT des quartiers traités par le traitement conventionnel à partir de la 3^{ème} semaine après le traitement étaye l'efficacité de celui-ci. Les CMT des quartiers traités par le miel et l'amidon étaient positifs, mais ces résultats ne seront pas pris en considération car ils pourraient être des faux positifs [218] ; [219] ; [182] ; [183].

Tableau 3.11 : Critères objectifs d'efficacité des traitements de mammites clinique [6].

	Taux d'échecs et de rechutes	Niveau de guérison cellulaire
Objectifs	≤ 15 %	≥ 70 %

3.3.2.2. Guérison bactériologique :

C'est le critère le plus objectif et le plus fiable pour juger de l'efficacité d'un traitement [6].

L'efficacité de nos traitements est corroborée par la guérison bactériologique de tous les quartiers qui ont éprouvé une guérison clinique et cellulaire.

En résumé, la guérison clinique revêt une importance fondamentale mais elle ne traduit pas l'élimination de l'agent infectieux initial. En effet, une femelle sans signes cliniques mais avec des numérations cellulaires constamment élevées (CMT positifs) par la suite n'est pas guérie. Alors qu'une femelle avec un CMT négatif et un lait contenant encore quelques grumeaux a éliminé le germe. La guérison cellulaire et la guérison bactériologique sont les seuls vrais critères de guérison et seront beaucoup plus fiables pour juger de l'élimination du germe responsable de mammites clinique [6].

3.3.3. Comparaison entre l'efficacité du traitement conventionnel et traitement alternatif :

La bibliographie compte plus de recommandations générales et d'observations cliniques (sans lots témoins) que d'essais contrôlés (études cas-témoin) [46] ; [9].

Le nombre faible de brebis n'a pas permis une analyse statistique convenable.

Notre étude montre un taux de guérison de 100 % et de 86 % des quartiers traités par le traitement conventionnel et le traitement alternatif, respectivement. De point de vue expérimental, la formule conventionnelle vient à bout de la mammites staphylococcique et l'emporte sur la formule alternative, elle en a donc le dessus.

D'après notre étude, le traitement alternatif a donné de bons résultats qui étaient globalement satisfaisants. En effet, il a montré une amélioration clinique (disparition des signes cliniques) et zootechnique (reprise de sécrétion laitière normale) plus rapide, plus précoce et donc plus satisfaisante que celle du traitement conventionnel. Par ailleurs, on a eu uniquement un échec de traitement alternatif de 14 % qui n'est concrétisé réellement que par un (1) seul quartier. Le faible effectif de brebis de l'expérimentation ne permet pas d'obtenir un résultat fiable et extrapolable (notion de représentativité).

La rentabilité économique du traitement des mammites chez la brebis doit être prise en compte. En effet, les frais à engager sont élevés par rapport à la valeur de l'animal et les chances de guérison ne sont pas garanties [46]. L'intérêt économique de ces traitements devra être pris en compte [9].

Le traitement antibiotique présente des inconvénients : d'une part son coût élevé, et d'autre part, le lait ne peut être commercialisé avant la disparition de toute trace d'antibiotique, car cela favoriserait le développement de souches bactériennes antibiorésistantes [13].

Par contre, l'utilisation du miel présente un double avantage : le coût du traitement est relativement faible et le lait n'est pas « pollué » par des résidus [14] ; [13].

Le traitement alternatif présente l'avantage d'être un produit peu onéreux en faisant une thérapie idéale. A l'heure où les économies en matière de santé sont devenues le maître mot dans les pays développés, cet aspect joue indéniablement en faveur d'une utilisation élargie du miel [13] ; [14].

Pour les pays en voie de développement, le manque cruel des médicaments et le faible coût des traitements mellifères constituent un atout majeur. Enfin, le miel peut être produit sur place ce qui permet une indépendance totale [13] ; [14].

De plus, l'intérêt économique le plus clair de l'infusion intramammaire alternative est son innocuité quasi-parfaite, car le miel présente très peu d'effets indésirables. Le lait provenant des animaux traités par le miel lors de mammites n'est pas « pollué » comme avec les antibiotiques, il n'y a pas donc un temps d'attente. Il est intéressant de souligner qu'il n'existe aucune interaction entre le miel et les médicaments [13] ; [182]. Le miel représente une des rares alternatives et vient au premier plan de celles-ci pour lutter contre les bactéries antibiorésistantes, y compris *Staphylococcus aureus*, qui émergent de plus en plus au fil du temps [158] ; [160] ; [159].

Par ailleurs, le miel est caractérisé par la facilité de production, de conservation et d'utilisation. Il s'agit d'une substance facile à produire dont l'élevage des abeilles est relativement simple ne nécessitant pas un équipement coûteux, et sa récolte est facile ne nécessitant pas de transformations compliquées. C'est une denrée qui se conserve bien si elle a été extraite dans de bonnes conditions. Son utilisation thérapeutique est simple ne nécessitant pas de transformations majeures pour être utilisable (aucune formation ni infrastructure particulières). Toutes ces qualités font du miel un produit utilisable partout, par tous et pour tous [13].

Conclusion :

Quoique le traitement conventionnel ait prouvé son efficacité et ait eu le dessus sur le traitement alternatif ; en reconsidérant les effets indésirables des antibiotiques, notamment leur impact sur la santé publique en favorisant l'apparition des bactéries antibiorésistantes qui est un problème mondial et en tenant compte de très grand champ d'application du miel, à la fois préventif et curatif, antiseptique et antibiotique, de sa grande efficacité dans de nombreuses indications, de sa facilité de mise en œuvre, de son coût relativement faible, de sa parfaite innocuité et de l'absence d'effets secondaires (temps d'attente,

présence de résidus dans le lait et apparition d'antibiorésistances bactériennes), contre-indications ou incompatibilité ; le traitement traditionnel à base du miel, avec ses superbes avantages, représente une possibilité thérapeutique de premier plan et apparaît comme une alternative intéressante à l'antibiothérapie pour traiter les mammites.

Il nous semble donc rationnel de conclure que le traitement alternatif aurait l'avantage et une nette supériorité sur le traitement conventionnel, et que son utilisation serait réactualisée dans des délais ultérieurs.

CONCLUSION

Notre étude menée sur des brebis présentant des mammites staphylococciques aiguës, avait pour objectif de prouver l'efficacité de l'association du miel et de l'amidon dans le traitement des mammites cliniques ovines et la supériorité de ce traitement alternatif aux traitements conventionnels (antibiotiques) et de susciter éventuellement son utilisation dans le traitement des mammites bovines ultérieurement.

L'antibiotique a assuré une guérison clinique, zootechnique et bactériologique de 100 % des cas ; alors que le traitement alternatif a montré un échec de 14 % des cas, présentés réellement par un seul quartier.

Le traitement alternatif a donné des résultats satisfaisants, dont une amélioration clinique et zootechnique des quartiers traités par ce dernier plus satisfaisante et plus rapide que celle des quartiers traités par l'antibiotique, a été constatée.

Ceci était expliqué par la forte activité antimicrobienne du miel due à ses multiples propriétés anti-inflammatoires et antimicrobiennes.

Le miel est un traitement naturel économique. Il est peu onéreux et n'a pas de délais d'attente car il ne pollue pas le lait par des résidus. Par ailleurs, il ne provoque pas de résistances bactériennes.

Le miel pourrait être donc une alternative intéressante dans la thérapie des mammites cliniques des brebis.

Fruit de la rencontre entre les végétaux et les abeilles, le miel est utilisé depuis toujours par les hommes, et les thérapeutiques mellifères ont empiriquement traversé les siècles. Des études internationales viennent aujourd'hui confirmer ce que les anciens savaient déjà : le miel possède de nombreuses propriétés thérapeutiques.

Il apparaît maintenant certain que l'antique tradition ne mentait pas, le miel ne constitue pas seulement un aliment excellent, mais aussi il a une valeur

thérapeutique certaine et pourrait apporter une contribution essentielle à un problème mondial de santé publique dans le domaine d'enrichir l'arsenal thérapeutique à notre disposition. Le développement des résistances aux antibiotiques seront peut-être l'occasion de réintroduire le miel dans la pharmacopée moderne.

RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Même si tous les mystères du miel n'ont pas encore été élucidés, nos résultats sont encourageants et suffisants à faire accepter l'idée que c'est un remède efficace et qu'il offre de formidables perspectives.

D'après les résultats de la présente étude, le miel s'est avéré efficace pour le traitement des mammites staphylococciques aiguës chez les ovins, conservant la production laitière et fournissant un lait naturel précieux. Les producteurs du lait exempt de résidus chimiques pourraient y remédier à la perte du lait contenant d'antibiotiques par cette apithérapie.

Notre étude montre que le miel semble avoir le potentiel de fournir une thérapie intéressante alternative à l'antibiothérapie pour le traitement des mammites staphylococciques cliniques chez les ovins, et éventuellement chez les bovins.

Malgré toutes ses qualités, le miel n'est que très peu intégré dans les protocoles thérapeutiques actuels.

Comme le miel est inoffensif pour les tissus et ne laisserait pas de résidus indésirables dans le lait, et dans un contexte où de plus en plus de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques émergent, il pourrait actuellement être intéressant d'évaluer le miel dans la thérapeutique des mammites cliniques ; car il pourrait contribuer à remédier à ce problème mondial de santé publique et enrichir la pharmacopée vétérinaire moderne. Il est donc préconisé de réintroduire le miel dans la gamme thérapeutique vétérinaire.

Une utilisation judicieuse et pertinente du miel devra donc permettre de réduire la surconsommation d'antibiotiques.

Dans les pays développés, le miel serait une alternative envisageable pour des traitements coûteux ou devenus inefficaces (résistances bactériennes aux antibiotiques).

Pour les pays en voie de développement où les médicaments manquent cruellement, il pourrait être une solution thérapeutique intéressante d'autant qu'il peut être produit de façon indépendante.

Nos résultats prometteurs encouragent également l'utilisation de l'amidon en combinaison avec le miel, accomplissant la synergie de l'action antimicrobienne de celui-ci, pour le traitement de la mammites staphylococcique clinique des ovins.

Des chercheurs de toutes les parties du globe travaillent afin de démontrer scientifiquement les bienfaits du miel. Il est temps de redécouvrir les vertus du miel.

Le miel s'est révélé intéressant en usage vétérinaire et représente une possibilité thérapeutique de premier plan qui ne demande qu'à être mieux connue, raison pour laquelle des études ultérieures pour investiguer ces composés sont requises pour élucider et prouver leur efficacité en pratique clinique.

Les résultats de notre étude seront autant d'arguments pour les détracteurs de cette thérapeutique. Il faudra encore beaucoup de recherches pour élucider encore son efficacité. Il y a aussi le problème des recherches menées entre autres par les pays de l'Est et qui sont décriées par les occidentaux car considérées comme non fiables.

Nos résultats incitent à entreprendre d'autres recherches telles que :

- les études *in vivo* de l'efficacité de cette formule alternative dans le traitement des mammites staphylococciques chez les bovins ;
- les études *in vivo* de l'efficacité de cette formule alternative dans le traitement des mammites dues à d'autres agents pathogènes chez les ovins et chez les bovins ;
- les études sur un effectif élevé représentatif,
- les études de l'effet bactéricide ou bactériostatique du miel.

Le miel trouvera, dans un avenir proche, à n'en pas douter, une place importante dans la liste thérapeutique médicale.

Toutefois, il est urgent d'agir et de protéger les cultures dont les abeilles se nourrissent. Il ne faudrait pas attendre que les abeilles disparaissent pour regretter les vertus du miel.

APPENDICES

LISTE DES SYMBOLES ET DES ABREVIATIONS

AA	: acide arachidonique
AC	: anticorps
ACTH	: adrenocorticotrope hormone
ADN	: acide désoxyribonucléique
AINS	: anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS	: anti-inflammatoire stéroïdien
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ARN	: acide ribonucléique
ARNm	: acide ribonucléique messenger
Ca ⁺⁺	: calcium
CCS	: comptage des cellules somatiques
CFU	: colony forming unit
CHU	: centre hospitalier universitaire
CMI	: concentration minimale inhibitrice
CMT	: California mastitis test
DO	: densité optique
E	: Œstrogène
EGF	: epidermal growth factor
GC	: Glucocorticoïde

GH	: growth hormone
GN	: gélose nutritive
IGF-1	: insulin like growth factor-1
Ig	: immunoglobuline
IMSC	: infection mammaire subclinique
J-C	: Jésus-Christ
MDGF-1	: mammary derived growth factor 1
MGO	: méthylglyoxal
MH	: Mueller Hinton
OPL	: ovine placental lactogen
P	: Progestérone
PG	: Prostaglandine
PL	: production laitière
PRL	: Prolactine
SCN	: staphylocoque à coagulase négative
STH	: somatotropic hormone
T4	: tétra-iodothyronine = Thyroxine
TGF- α	: transforming growth factor α
TIAC	: toxi-infection alimentaire collective
TSH	: thyroid stimulating hormone
cc	: centimètre cube
h	: heure
hPL	: hormone placentaire lactogène

pH : potentiel d'Hydrogène

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Houdebine, L.M., "Biologie de la lactation", *Encycl. Méd. Chir.*, (2007), 22.
2. Belkacem, L., "Approche de la biopsie écho-guidée de la glande mammaire chez la brebis", Thèse de magistère vétérinaire, Institut des sciences vétérinaires et agronomiques de Batna, Algérie, (2012), 3 - 30.
3. Geety, K.G., "International sheep and wool handbook", Cottle, D. J. Nottingham University Press., (2010), 259.
4. Ghazi, K., "Investigation des mammites subcliniques et suivi de la qualité hygiénique et sanitaire du lait cru de vache dans la région de Tiaret", Thèse de doctorat vétérinaire, Université d'Oran, Algérie, (2009), 148 - 149.
5. Francoz, D. et Couture, Y., "Manuel de médecine des bovins", Editions Med'Com, Paris, (2014), 489.
6. Remy, D., Bousquet, G., Gourreau, J.N., Guiouillier, L., Labbe, J.F., Salat, O., Schmitt-Van De Leemput, E. et Vin, H., "Les mammites", Groupe France Agricole, Paris, (2010).
7. Gilibert, S., "Les affections cutanées de la memelle et du trayon chez la vache", Thèse de docteur vétérinaire, Université Claude-Bernard, Lyon I, France, (2008).
8. Bergonier, D., Blanc, M.C., Fleury, B., Lagriffoul, G., Barillet, F. et Berthelot, X., "Les mammites des ovins et des caprins laitiers :

- étiologie, épidémiologie, contrôle”, Renc. Rech. Ruminants, V. 4, (1997), 251 - 260.
9. Boukraa, L., Meslem, A., Benhanifia, M. et Hammoudi, S.M., “Synergistic effect of starch and royal jelly against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*”, The Journal of Alternative and Complementary Medicine, V. 15, n° 7, (2009), 755 - 757.
 10. Boukraa, L., “Susceptibility of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* to olive-tree parts”, (2009).
 11. Boukraa, L. et Amara, K., “Synergistic effect of starch on the antibacterial activity of honey”, Journal of medicinal food (J. Med. Food), V. 11, (January 2008), 195 - 198.
 12. Hoyet, C., “Le miel : de la source à la thérapeutique”. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université Henri Poincaré – Nancy 1, (2005).
 13. Allen, K.L. et Molan, P.C., “The sensitivity of mastitis-causing bacteria to the antibacterial activity of honey”, New Zealand Journal of Agricultural Research, V. 40, n° 4, (1997), 537 - 540.
 14. Gayard, V., “La lactation”, Cours sur le net, (2007), Adress URL : <http://physiologie.envt.fr/spip.php?article47>. (Page consultée le 5 janvier 2015).
 15. Barone, R., “Anatomie Comparée des Mammifères Domestiques”, Editions Vigot Frères, Paris, (2001), 512 - 543.
 16. Frandson, R.D., Wilke, W.L. et Fails, A.D., “Anatomy and physiology of farm animals”, Wiley-Blackwell Publishing, (2009), 449 - 461.

17. Bragulla H. et König, H.E., "Veterinary anatomy of domestic mammals", Liebich, H-G., Schattauer GmbH, Germany, (2004), 595 - 603.
18. Schatten, H. et Constantinescu, G.M., "Comparative reproductive biology", Blackwell Publishing, (2007), 17 - 19.
19. Constantinescu, G.M. et Constantinescu, I.A., "Goat science and production", Solaiman S.G. Blackwell Publishing, (2010), 126 - 128.
20. Delouis, C. et Richard, PH., "La lactation dans la reproduction chez les mammifères et l'homme", Thibault C., Levasseur M.C., (1991).
21. Barone, R., "Anatomie Comparée des Mammifères Domestiques", Editions Vigot Frères, Paris, (1978), 449 - 501.
22. Caja, G., Such, X. et Rovai, M., "Udder morphology and machine milking ability in dairy sheep", In Proceedings of the 6th Great Lakes Dairy Sheep Symposium, (November 2000).
23. Bacha, Jr.W.J. et Bacha, L.M., "Color Atlas of Veterinary Histology", Lippincott Williams/Wilkins, USA, (2000), 102 - 103.
24. Pugh, D.G., "Sheep and goat medicine", Saunders, Philadelphia, (2002), 341 - 342.
25. Djonov, V., Andres, A.C., Ziemiecki, A., "Vascular remodelling during the normal and malignant life cycle of the mammary gland", Microsc. Rec. Tech., V. 52, (2001), 182 - 189.
26. Heath, T.J. et Kerlin, R.L., "Lymph drainage from the mammary gland in sheep", Journal of anatomy, V. 144, (1986), 61 - 70.

27. Cowie, A.T., "Overview of the mammary gland", *The Journal of Investigative Dermatology*, V. 63, (January 1974), 2 - 9.
28. Lacasse, P., "Cours sur la Biologie de la Lactation", Université de Sherbrooke, (2010), Adresse URL : <http://pages.usherbrooke.ca/infosbio/PSL705/course-f.htm>. (Page consultée le 29 décembre 2014).
29. Warburton, M.J., Mitchell, D., Ormerod, E.J. et Rudland, P., "Distribution of myoepithelial cells and basement membrane proteins in the resting, pregnant, lactating and involuting rat mammary gland", *J. Histochem. Cytochem.*, V. 30, (1982), 667 - 676.
30. Eurell, J.A., Frappier, B.L., "Dellmann's textbook of veterinary histology", Ames, IA : Blackwell Publishing, (2006), 340 - 341.
31. Pitelka, D.R., "The mammary gland", Plenum Press, New York, (1980), 944 - 965.
32. Liaudet-Coopman, E., Beaujoin, M., Derocq, D., Garcia, M., Glondou-Lassis, M., Laurent-Matha, V., Prebois, C., Rochefort, H. et Vignon, F., "Cathepsin D : newly discovered functions of a long-standing aspartic protease in cancer and apoptosis", *Cancer Letters*, V. 237, (February 2006), 167 -179.
33. Martinet, J. et Houdebine, L.M., "Biologie de la lactation", INSERM et INRA éditions, (1993), 3 - 29.
34. Gordon, J.R. et Bernfiel, M.R., "The basal lamina of the postnatal mammary epithelium contains glycosaminoglycans in a precise ultrastructural organization", *Dev. Biol.*, V. 74, (1980), 118-135.
35. Howlett, A.R. et Bissel, M.J., "The influence of tissue microenvironnement (stroma and extracellular matrix) on the

- development and function of mammary epithelium”, *Epith. Cell Biol.*, V. 2, (1993), 79-89.
36. Banks, W.J., “Applied Veterinary Histology”, New-York Mosby, New York, (1993), 306 - 311.
37. Hanzen, CH., “Propédeutique de la glande mammaire, sémiologie et diagnostic individuel et de troupeau ”, Cours de doctorat, (2008).
38. Danamur, R. et Martinet, J., “Effets de l’ovariectomie chez la brebis pendant la gestation”, *C. R. Soc. Biol.*, (1955), 149, 210.
39. Ricordeau, G., Boccard, Denamur, R., “Mesure de la production laitière des brebis pendant la période d’allaitement”, *A. Z.*, V. 9, (1960), 97.
40. Crapelet, C. et Thibier, M., “Le mouton”, Editions VIGOT frères, Paris, (1980), 111 - 114.
41. Ricordeau, G. et Denamur, R., “Production laitière des brebis Préalpes du Sud pendant les phases d’allaitement, de sevrage et de traite”, *A. Z.*, V. 11, (1962), 5 - 38.
42. Caja, G., Such, X., Torre, C. et Casals, R., “Necesidades nutritivas de ovejas lecheras de raza Manchega en los períodos de cría y ordeño”, 43 Reunión Anual de la Federación Europea de Zootecnia (FEZ), V. 13, n° 1, (Septembre 1992).
43. Gargouri, A., Caja, G., Such, X., Casals, R., Ferret, A., Vergara, H. et Peris, S., “Effet du régime d’allaitement et du nombre de traites par jour sur les performances des brebis laitières de race Manchega”, Proceedings 5th International Symposium on Machine Milking of Small Ruminants, Hungarian, *J. Anim. Prod.*, (Mai 1993), 468 - 483.

44. Torre, C., "Características productivas de ovejas de raza Ripollesa en pureza y en cruzamiento con moruecos de raza Merino precoz y Fleischschaf", Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, (1991), 262.
45. Khelouia, A., "Contribution à une étude épidémiologique des mammites cliniques chez la brebis dans la région de Ksar Elboukhari", Thèse de magistère, Université Saad Dahleb de Blida, Algérie, (2009).
46. Jammes, H. et Djiane, J., "Le développement de la glande mammaire et son contrôle hormonal dans l'espèce bovine", INRA Production Animale, V. 1, (Mai 1988), 299 - 310.
47. Delouis, C., Houdebine, L.M. et Richard P., "La reproduction chez les mammifères et l'homme", Thibault C., Levasseur, M-C INRA / Ellipses éditions, (2001), 580 - 610.
48. Martinet, L., "Embryologie de la mamelle chez le mouton", Ann. Biol. Anim. Biochim. Biophys., V. 2, (1962), 175 - 184.
49. Ellis, S.E., 1998. Mechanism controlling ductal morphogenesis in the ruminant mammary gland.
50. Hennighausen, L., et Robinson, G.W., "Signaling pathways in mammary gland development", Developmental Cell., V. 1, (Avril 2001), 467 - 475.
51. Hens, J.R. et Wysolmerski, J.J., "Key stages in mammary gland development : Molecular mechanisms involved in the formation of the embryonic mammary gland", Breast Cancer Research, V. 7, (Mai 2005), 220 - 224.
52. Hovey, R.C., Trott, J.F. et Vonderhaar, B.K., "Establishing a framework for the functional mammary gland : from endocrinology to morphology",

Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, V. 7, (Janvier 2002), 17 - 38.

53. Squires, E.J., "Applied animal endocrinology", CABI Publishing, UK, (2003), 124 - 135.
54. Tucker, H.A., "Quantitative estimates of mammary growth during various physiological states : A review", Journal of Dairy Science, V. 70, (September 1987), 1958 - 1966.
55. Sinha, Y.N. et Tucker, H.A., "Mammary development and pituitary prolactin levels of heifers from birth through puberty and during the oestrus", Journal of Dairy Science, V. 52, (1969), 507 - 512.
56. Tucker, H.A., "Physiological control of mammary growth, lactogenesis and lactation", Journal of Dairy Science, V. 64, (June 1981), 1403 - 1421.
57. Scanes, C.G., "Biology of growth of domestic animals", Blackwell publishing, USA, (2003), 233 - 248.
58. Hovey, R.C., Mcfadden, T.B. et Akers, R.M., "Regulation of mammary gland growth and morphogenesis by the mammary fat pad : a species comparison", Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia. V. 4, (Janvier 1999), 53 - 68.
59. Hovey, R.C., Auldist, D.E., Mackenzie, D.D. et Mcfadden, T.B., "Preparation of an epithelium-free mammary fat pad and subsequent mammogenesis in ewes", Journal of Animal Science, V. 78, (Août 2000), 2177 - 2185.
60. Lawrence, T.L.J. et Fowler, V.R., "Growth of farm animals", CABI Publishing, (2002), 103 - 119.

61. Forsyth, I.A., "Mammary development", Proceedings of the Nutrition Society, V. 48, (January 1989), 17 - 22.
62. Johnson, I.D. et Hart, I.C., "Prepubertal mammogenesis in the sheep", Animal. Production., V. 41, (1985), 323 - 332.
63. Sejrsen, K. et Purup, S., "Influence of prepubertal feeding level on milk yield potential of dairy heifers : a review", Journal of Animal Science, V. 75, (1997), 828 - 835.
64. Capuco, A.V. et Ellis, S., "Bovine mammary progenitor cells : current concepts and future directions", Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, V. 10, (January 2005), 5 - 15.
65. Knight, C.H. et Peaker, M., "Development of the mammary gland", J. Reprod. Fertil., V. 65, (February 1982), 521 - 536.
66. Connor, E.E., Meyer, M.J., Li, R.W., Van Amburgh, M.E., Boiscalir, Y.R. et Capuco, A.V., "Regulation of gene expression in the bovine mammary gland by ovarian steroids", Journal of Dairy Science, V. 90, (2007), 55 - 65.
67. Erb, R.E., "Hormonal control of mammogenesis and onset of lactation in cows", Journal of Dairy Science, V. 60, (February 1977), 155 - 169.
68. Delouis, C., Djiane, J., Houdebine, L.M. et Terquim M., "Relation between hormones and mammary gland function", Journal of Dairy Science, V. 63, (Septembre 1980), 1492 - 1513.
69. Tucker, H.A., "Hormonal regulation of milk synthesis hormones, mammary growth, and lactation : a 41-year perspective", Journal of Dairy Science, V. 83, (April 2000), 874 - 884.

70. Forsyth, I.A., "Variation Among Species in the endocrine control of mammary growth and function : the role of Prolactin, growth hormone, and placental lactogen", *Journal of Dairy Science*, V. 69, (Mars 1986), 886 - 903.
71. Stricker, P. et Gruter, R., "Action du lobe antérieur de l'hypophyse sur la montée laiteuse", *C.R. Soc. Biol.*, V. 99, (1928), 1978 - 1980.
72. Zimmerman, E.A., Defendini, R. et Frantz, A.G., "Prolactin and growth hormone in patients with pituitary adenomas : a correlative study of hormone in tumor and plasma by immunoperoxidase technique and radioimmunoassay", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, V. 38, (1974), 577 - 585.
73. Freeman, M.E., Kanyicska, B., Lerant, A. et Nagy, G., "Prolactin : structure, function and regulation of secretion", *Physiol. Rev.*, V. 80, (2000), 1523 - 1631.
74. Jacobs, L.S., Snyder, P.J., Wilber, J.F., Utiger, R.D. et Daughaday, W.H., "Increased serum prolactin after administration of synthetic thyrotropin releasing hormone (TRH) in man", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, V. 33, (1971), 996 - 999.
75. Maurer, R.A., "Estradiol regulates the transcription of the prolactin gene", *J. Biol. Chem.*, V. 257, (1982), 2133 - 2136.
76. Nevalainen, M.T., Valve, E.M., Ingleton, P.M., Nurmi, M., Martikainen, P.M. et Arkonen, P.L., "Prolactin and prolactin receptors are expressed and functioning in human prostate", *J. Clin. Invest.*, V. 99, (1997), 618 - 627.
77. Lkhider, M., Delpal, S. et Ollivier-Bousquet, M., "Rat prolactin in serum, milk and mammary tissue : characterization and intracellular localization", *Endocrinology*, V. 137, (1996), 4969 - 4979.

78. Prigent-Tessier, A., Tessier, C., Hirose-Takamori, M., Boyer, C., Ferguson-Gottschall, S. et Gibori, G., "Rat decidual prolactin. Identification, molecular cloning and characterization", *J. Biol. Chem.*, V. 274, (1999), 37982 - 37989.
79. Hwang, P., Guyda, H. et Friesen, H., "Purification of human prolactin", *J. Biol. Chem.*, V. 247, (1972), 1955 - 1958.
80. Bole-Feysot C., Goffin V., Ederin M., Binart, N. et Kelly P.A., "Prolactin and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in prolactin receptor knockout mice", *Endocr. Res.*, V. 19, (1998), 225 - 268.
81. Djiane, J., Kelly, P.A., "La Reproduction chez les Mammifères et l'Homme", Thibault C. et Levasseur M.C. (eds), Ellipses, Paris, (1991), 113 - 126.
82. Waters, S.B. et Rillema, J.A., "Effect of prolactin on enzymes of lipid biosynthesis in mammary gland explants", *Am. J. Physiol.*, V. 255, (1988), 567 - 571.
83. Machida, T., "Effect of prolactin (PRL) on lipoprotein (LPL) activity in the rat foetal liver", *Asia Oceana J. Obstet. Gynaecol.*, V. 16, (1990), 261 - 265.
84. Forsyth, I.A., Gianfranco, G. et Morgan, G., "Spatial and temporal expression of Insulin-like growth factor-I, Insulin-like growth factor-II and the Insulin-like growth factor-I receptor in the sheep foetal mammary gland", *J. Dairy Res.* V. 66, (1999), 35 - 44.
85. Akers, R.M., Mcfadden, T.B., Purup, S., Vestergaard, M., Sejrsen, K. et Capuco, A.V., "Local IGF-I axis in peripubertal ruminant mammary development", (2000).

86. Akers, R.M., "Lactogenic hormones : binding sites, mammary growth, secretory cell differentiation, and milk biosynthesis in ruminants", *Journal of Dairy Science*, V. 68, (February 1985), 501 - 519.
87. Martal, J. et Chene, N., "Biologie de la lactation", INSERM et INRA éditions, (1993), 31 - 58.
88. Houdebine, L.M., "Contrôle hormonal du développement et de l'activité de la glande mammaire", *Reproduction. Nutrition. Développement.*, V. 26, (1986), 523 - 541.
89. Neville, M.C., Mcfadden, T.B. et Forsyth, I., "Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion", *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, V. 7, (January 2002), 49 - 66.
90. Ollivier-Bousquet, M., Guesnet, P., Seddiki, T. et Durand, G., "Deficiency of (n-6) but not (n-3) polyunsaturated fatty acids inhibits the secretagogue effect of prolactin in lactating rat mammary epithelial cells", *J. Nutr.*, V. 123, (1993), 2090 - 2100.
91. Reece, W.O., "Functional anatomy and physiology of domestic animals", Wiley Blackwell, USA, (2009), 501 - 510.
92. Deis, R.P., Jahn, G.A. et Perier, A., "Biologie de la lactation", INSERM et INRA éditions, (1993), 179 - 195.
93. Khan, G., Delobelle-Deroide, A., Belair, L., Gertler, A. et Djiane, J., "Demonstration of *in vivo* mammogenic and lactogenic effects of recombinant ovine placental lactogen and mammogenic effect of recombinant ovine GH in ewes during artificial induction of lactation", *Journal of Endocrinology*, V. 160, (Mars 1999), 365 - 377.
94. Chilliard, Y., "Biologie de la lactation", INSERM et INRA éditions, (1993), 431 - 475.

95. Wilde, C.J., Quarrie, L.H., Tonner, E., Flint, D.J. et Peaker, M., "Mammary apoptosis", *Livestock Production Science*, V. 50, (1997), 29 - 37.
96. Hanzen, CH., "Lait et production laitière", Cours de doctorat, (2004).
97. Brugère-Picoux, J., "Maladies des moutons", Editions France Agricole, France, (1994), 175 - 177.
98. Bergonier, D., Lagriffoul, G., Concordet, D., Barillet, F. et Berthelot, X., "Dynamique des infections mammaires subcliniques de la brebis laitière en relation avec les comptages de cellules somatiques (CCS)", *Renc. Rech. Ruminants*, V. 2, (1995), 299 - 302.
99. Poutrel B., "Mastitis of dairy ewes : etiology, detection and control", *Rec. Med. Vet.*, V. 161, (1985), 497 - 511.
100. Lagriffoul, G., Bergonier, D., Bernard, J., Poutrel, B., Berthelot, X., Millet, F. et Barillet, F., In Rubino R. (Editor), *Somatic Cells and Milk of Small Ruminants*, (1994), 343-347.
101. De Cremoux, R., Lagriffoul, G., Bernard, J., Lautier, G., Millet, F. et Berthelot, X., "Situation des comptages des cellules somatiques du lait de brebis", *Renc. Rech. Ruminants*, (1997).
102. Bergonier, D., Longo, F., Lagriffoul, G., Consalvi, P.J., Van De Wiele, A. et Berthelot, X., "Fréquence et persistance des staphylocoques à coagulase négative au tarissement et relations avec les numérations cellulaires chez la brebis laitière", In Rubino R. (Editor), *Somatic Cells and Milk of Small Ruminants*, (1994b), 53 - 59.
103. Esnal, A., Romeo, M., Extramiana, B., Gonzalez, L. et Marco, J.C., *Proc. XIX Jornadas Cientificas Sociedad Espanola Ovinotecnica Caprinotecnica*, (1994).

104. Kirk, J.H., Huffman, E.M. et Anderson, B.C., "Mastitis and udder abnormalities as related to neonatal lamb mortality in shed-lambed range ewes", *J. Animal Sci.*, V. 50, (1980), 610 - 616.
105. Watson, D.L., Franklin, N.A., Davies, H.I., Kettlewell, P. et Frost, A.J., "Accumulation of leucocytes and cytokines in the lactating ovine udder during mastitis due to *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*", *Aust. Vet. J.*, V. 67, (1990), 6 - 8.
106. Ahmed, G., Timms, L.L., Morrical, D.G. et Brac-Kelsberg, P.O., "Ovine subclinical mastitis efficacy of dry treatment", *Sheep Res. J.*, V. 8, (1992), 25 - 33.
107. Fthenakis, G.C., "Prevalence and aetiology of subclinical mastitis in ewes of southern Greece", In Rubino R. (Editor), *Somatic Cells and Milk of Small Ruminants, Small Ruminant Research*, V. 13, (1994), 293 - 300.
108. Marco Melero, J.C., "Mastitis en la oveja latxa : epidemiología, diagnóstico y control", *Tesis Doct. Med. Vet.*, (1994).
109. Bergonier, D., Van De Wiele, A., Arranz, J.M., Barillet, F., Lagriffoul, G., Concordet, D. et Berthelot, X., "Détection des infections mammaires subcliniques chez la brebis laitière à l'aide des comptages de cellules : propositions de seuils physiologiques", In Rubino R. (Editor), *Somatic Cells and Milk of Small Ruminants*, (1994a), 41 - 47.
110. Hueston, W.D., Hartwig, N.R. et Judy, J.K., *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, V. 188, (1986), 522 - 524.
111. Mackie, D.P., Rodgers, S.P., *Vet. Rec.*, V. 118, (1986), 20 - 21.
112. Schoder, G., Baumgartner, W., Pernthaner, A., *Proc. 5th symp., Machine milking of small ruminants*, (1993), 99 - 104.

113. Deinhofer, M., "Machine milking of small ruminants", Proc. 5th symp., (1993), 137 - 143.
114. Harmon, R.J. et Langlois, B.E., Agri-Practice, V. 10, (1989), 29-34.
115. Jones, J.E.T., "An investigation of mastitis in sheep : preliminary phase", Proceedings of the Sheep Veterinary Society, V. 10, (1985), 48 - 51.
116. Bergonier, D., Lagriffoul, G., Berthelot, X. et Barillet, F., In Rubino R. (Editor), Somatic Cells and Milk of Small Ruminants, (1994c), 113 - 135.
117. Beltran De Heredia, F. et Iturritza J., "Recuento de células somáticas en leche de oveja latxa, Determinación del umbral fisiológico", Medicina Veterinaria, V. 5, (1988), 33 - 38.
118. Romeo, M., Esnal, A., Contreras, A., Aduriz, J.J., Gonzalez, L. et Marco, J.C., In Rubino R. (Editor), Somatic Cells and Milk of Small Ruminants, (1994), 21 – 25.
119. Ziv, G., Shacked, A. et Risenberg-Tirer, R., "The effectiveness of the california mastitis test as a measure of somatic cell counts of ewe's milk", Refuah Vet., V. 25, (1968), 179 - 184.
120. Deutz, A., Pernthaner, A., Schlerka, G. et Baumgartner, W., "Clinical mastitis in ewes ; bacteriology, epidemiology and clinical features", Wien. Tierärztl. Mschr., V. 77, (1990), 70 - 77.
121. Regi, G., Honegger, R., Büchi, S., Segesse-Mann, V. et Rüschi, P., "Mastitis of dairy ewes : etiology, detection and control", Schweiz. Arch. Tierheilkd, V. 133, (1991), 75 - 80.

122. Baumgartner, W., Pernthaner A. et Eibl, G., Dtsch. Tierärztl. Wochenschr., V. 99, (1992), 213 - 216. Adresse URL : www.ansci.wisc.edu/Extension-Newcopy/Sheep/Publications_and_Proceedings/symposiumPDF/98_Sheep.pdf.
123. Gonzalez-Rodriguez, M.C. et Carmenes Diez, P., "Mastitis of dairy ewes : etiology, detection and control", Small Ruminant Research, V. 21, (1996), 245-250.
124. Poutrel, B. et Lerondelle, C., "Cell content of goat milk : california mastitis test, coulter counter and fossomatic for predicting half infection", J. Dairy Sci., V. 66, (1983), 2575 - 2579.
125. Maisi, P., Junttila, J. et Seppanen, J., "Detection of subclinical mastitis in ewes", British. Vet. J., V. 143, (1987), 402 - 409.
126. Arranz, J. et Beltran De Heredia, F., "Machine Milkking Small Ruminants", Proc. 4th Int. Symp., (1989).
127. Maisi, P., "Use of somatic cell counts for the detection of subclinical mastitis in sheep", Small Rum. Res., V. 3, (1990), 493 - 501.
128. Kalogridou-Vassiliadou, D., Manolkidis K. et Tsiogoida, A., "Somatic cell counts in relation to infection status of the goat udder ", J. Dairy Res., V. 59, (1992), 21 - 28.
129. Ferrer, O., Real, F., Acosta, B. et Molina, J.M., In Rubino R. (Editor), Somatic Cells and Milk of Small Ruminants, (1994), 81 - 84.
130. Boscós, C., Stefanakis, A., Alexopoulos, C. et Samartzi, F., "Prevalence of subclinical mastitis and influence of breed, parity, stage of lactation and mammary bacteriological status on Coulter Counter

Counts and California Mastitis Test in the milk of Saanen and autochthonous Greek goats”, *Small Ruminant Research*, V. 21, (1996), 139 - 147.

131. Contreras, A., Sierrad, D., Corrales, J.C., Sanchez, A. et Marco, J., “Mastitis in a flock of milking sheep”, *Small Ruminant Research*, V. 21, (1996), 259 - 264.
132. Ziv, G. et Soback, S., “Pharmacotherapeutics of newer antibacterial agents in lacting ewes and goats : a review”, *Proceeding of the 4th International Symposium on Machine Milking of Small Ruminants*, (1989), 408 - 423.
133. Ziv, G., “Profil pharmacocinétique de la Spiramycine chez les brebis et les vaches laitières”, *Cah. Méd. Vét.*, V. 43, (1974), 371 - 390.
134. Smith, M.C. et Roguinsky, M., “*Staphylococcus spp.* as mastitis-related pathogens in goat milk”, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, V. 171, (1977), 1241 - 1248.
135. East, N.E. et Birnie, E.F., *Vet Clin. North Am. (Large Anim. Pract.)*, V. 5, (1983), 591 - 600.
136. Hueston, W.D., Boner, G.J. et Baertsche, S.T., “Intramammary antibiotic treatment at the end of lactation for prophylaxis and treatment of intramammary infections in ewes”, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, V. 194, (1989), 1041 - 1044.
137. Longo, F., Beguin, J.C., Monsallier, G., Delas, P. et Consalvi, P.J., In Rubino R. (Editor), *Somatic Cells and Milk of Small Ruminants*, (1994), 49 - 52.

138. Hill, B.M., Jagusch, K.T., Rajan, L. et Kidd, G.T., "Antibiotic residues in goats milk following intramammary treatment", *New Zeal. Vet. J.*, V. 32, (1984), 130 - 131.
139. Buswell, J.F., Knigh, C.H. et Barber, D.M.L., "Antibiotic persistence and tolerance in the lacting goat following intramammary therapy", *Vet. Rec.*, V. 125, (1989), 301 - 303.
140. Buswell, J.F. et Barber, D.M.L., "Antibiotic persistence and tolerance in the lacting goat following intramammary therapy", *Br. Vet. J.*, V. 145, (1989), 552 - 557.
141. Lohuis, J.A.C.M., Berthelot, X., Cester, C., Perez, V. et Aguer, D., "Residues of Antimicrobial Drugs and other Inhibitors in Milk", IDF ed., Brussels, (1995), 64 - 68.
142. Bergonier, D., De Cremoux R., Rupp R., Lagriffoul, G. et Berthelot, X., "Mastitis of Dairy Small Ruminants", *Vet. Res.*, V. 34, (2003), 1 - 28.
143. Sanchez, A., Contreras, A. et Corrales, J.C., "Aspectos epidemiologicos de las mamitis caprinas en relacion con los programas de control", *Ovis. Tratado de patologia y produccion ovina*, V. 53, (1997), 67 - 92.
144. Devillechaise, E.P., "Mammities de la chèvre", *Supplément Technique n° 54 à la Dépêche Vétérinaire*, (1996), 27 - 30.
145. Amorena, B., Baselga R. et Albizu, I., "Use of liposome-immunopotentiated exopolysaccharide as a component of an ovine mastitis staphylococcal", *Vaccine*, V. 12, (1994), 243- 249.
146. Matthews, J., "Diseases of the goat", Blackwell Science, Oxford, (1999), 266.

147. De Cremoux, R., "Interpréter les teneurs en cellules", Réussir La Chèvre, V. 237, (2000), 24 - 26.
148. Corcy, J.C., "La chèvre", Maison rustique, Paris, (1991), 256.
149. Bouillot, A., "Contribution à l'étude des mammites de la chèvre dans la région de Chefchaouen, Maroc", Thèse de docteur vétérinaire, Université Claude-Bernard-Lyon I, France, (2006), 22 - 23.
150. Duval, J., "Ecological agriculture projects", Agr., M.Sc., V. 7, (Juillet 1995), 11 - 12.
151. Eckles, C.H., "Dairy cattle and milk production", MacMillan, New York, (1913), 342.
152. MacLeod, G., "The treatment of cattle by homeopathy", Health Science Press, Royaume-Uni, (1981), 148.
153. Vacca, D.D. et Walsh, R.A., "The antibacterial activity of an extract obtained from *Ascophyllum nodosum*", Journal of the American Pharmaceutical Association, V. 43, (1954), 24 - 26.
154. Jost, M., "Calendula as a healing plant for mastitis in dairy cows", Biodynamics, V. 152, (1984), 7 - 19.
155. Coats, B.C., Holland, R.E. et Ahola, R., "Creatures in our care, the veterinary uses of aloe vera", Publié par les auteurs, (1985), 299.
156. Sheldon, J.P., "Dairy farming : being the theory, practice and methods of dairying", Cassell and Company, Londres, (1880), 575.
157. Petit, N., " Le miel au secours de la médecine conventionnelle", (Juin 2012), 13 - 17.

158. Ndayisaba, G., Bazira, L. et Habonimana, E., "Traitement des plaies par le miel, 40 observations", La Presse Médicale, V. 21, n° 32, (Octobre 1992), 151 - 158.
159. Cooper, R.A., Molan, P.C. et Harding, K.G., "The sensitivity to honey of Gram-positive cocci of clinical significance isolated from wounds", Journal of Applied Microbiology, V. 93, (2002), 857 -863.
160. Osato, M., Reddy, S.G. et Graham, D.Y., "Osmotic effet of honey on growth and viability of *Helicobacter pylori*", Digestive diseases and sciences, V. 14, n° 4, (Mars 1999), 462.
161. Al Somai, N., Coley, K., Molan, P.C. et Hancock, B.M., "Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the antibacterial activity of manuka honey", Journal of the Royal Society of Medicine, V. 87, (January 1994), 9 - 12.
162. Molan, P.C., "Why honey is effective as a medicine", Honey healing, International bee research Association, (2001).
163. Molan, P.C., "The antibacterial activity of honey : the nature of the active components", Beeworld, V. 73, (1992), 59 - 76.
164. Descottes, B., "Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années", Phytother., (Juillet 2009), 112 - 116.
165. Bose, B., "Honey or Sugar in treatment of infected wounds ?", The lancet, V. 1, (1982), 963.
166. Drouet, N., "L'utilisation du sucre et du miel dans le traitement des plaies infectées", La Presse Médicale, V. 12, n° 38, (Octobre 1983), 2355.

167. White, J.W., Subers, M.H. et Scepartz, A.L., "The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose oxidase system", *Biochim. Biophys. Acta.*, V. 73, (1963), 57 - 70.
168. Taormina, P.J., Niemira, B.A. et Beuchat, L.R., "Inhibitory activity of honey against foodborne pathogens as influenced by the presence of hydrogen peroxide and level of antioxidant power", *International Journal of Food Microbiology*, V. 69, (Mars 2001), 217 - 225.
169. Dimitrova, B., Gevrenova, R. et Ankiar, E., "Aromatic and arylaliphatic carboxylic acids as markers for the floral origin of heather honey", *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, V. 28, (January 2003), 44.
170. Wahdan, H.A., "Causes of the antimicrobial activity of honey", *Infection*, V. 26, (January 1998), 26 - 31.
171. Guillon, N., "Etude de l'activité antibactérienne du miel", Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, faculté de pharmacie de Limoges, (1996).
172. Rossant, A., "Le miel, un composé complexe aux propriétés surprenantes", Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, faculté de pharmacie de Limoges, (2011).
173. Al-Waili, N.S., "Identification of nitric oxide metabolites in various honeys, effects of honey on plasma and urinary nitrite/nitrate concentration", *J. Med Food*, V. 6, (2003), 359 - 364.
174. Abuharfeil, N., Al-Oran, R. et Abo-Shehada, M., "The effect of bee honey on the proliferative activity of human Band T lymphocyte and the activity of phagocytes", *Food Agric Immunol*, V. 11, (1999), 169 - 77.

175. Tonks, A., Cooper, R.A., Price, A.J., Molan, P.C. et Jones, K.P., "Stimulation of TNF-alpha release in monocytes by honey", *Cytokine*, V. 14, n° 2, (April 2001), 240.
176. Simon, A., Le Goic, D. et Drouart, A., "Utilisation du sucre et du miel dans le traitement des plaies : à propos d'un cas clinique", *Bulletin des GTV*, V. 3, (Septembre 1997), 73 - 77.
177. Vijayan, R., Nair, S.P.S., Peethambaran, C.K., Balakrishan, S., Rajam, M.R. et Oomen, S., *Kerala Journal of Veterinary Science*, V. 18, (Janvier 1987), 65 - 70.
178. Kendall, D., "Acupuncture beats antibiotics", *The New Farm*, (juillet-août 1988), 14 - 18.
179. Bourabah, A., Ayad, A., Hammoudi, S.M., Boukraa L. et Benbarek, H., "Antimicrobial activity of Algerian honey on subclinical honey pathogens isolated from goat's milk", *Veterinary World*, V. 7, (Avril 2014), 248 - 252.
180. De La Fuente, R., Ruiz Santa Quiteria, J.A., Cid, D., Domingo, M. et Suarez, G., "Experimental intramammary infection of ewes with *Staphylococcus aureus subsp anaerobius*", *Research in Veterinary Science*, V. 54, (1993), 221 - 226.
181. Nahed, M.W., Neveen, A.E.N., Sayed, S.M., Abdellah, M.R., Abdel-Hafeez, M.M. et Aamer, A.A., "Intramammary honey infusion : a new trend in the management of bovine subclinical mastitis", *Journal of Animal and Veterinary Advances*, V. 10, n° 20, (2011), 2740 - 2744.
182. Abdel-Hafeez, M.M., Ali, M.M., Abdel-Rahman, M.F. et Nahed-Wahba, M., "Antibacterial activity of honey for treatment of subclinical bovine mastitis : intramammary infusion as a tool to manage non responding antibiotic cases", *Proceedings of the 8th Scientific Congress*

- Egyptian Society For Cattle disease, V. 11, n° 13, (December 2005), 146 - 151.
183. Monsallier, G., “Le traitement des mammites cliniques”, Emission T.V : les rendez-vous de l'élevage, (Juin 2000).
184. Thatcher, A., manuka honey, Massey University.
185. Notice de SYNULOX INTRAMAMMAIRE® (Haupt Pharma Latina S.r.l. ; Italie ; 200 mg-50 mg/1 injecteur de 3 g), Adresse URL : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=SYNULOX+INTRAMAMMAIRE>.
186. Turutoglu, H., Ercilik, S. et Ozturk, D., “Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* and Coagulase-Negative Staphylococci isolated from bovine mastitis”, Bull. Vet. Inst. Pulway, V. 50, (2006), 41 - 45.
187. Moroni, P., Vellere, F., Antonini, M., Pisoni, G., Ruffo, G. et Carli, S., “Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from chronically infected dairy goats”, Int. J. Antimicrob. Agents, V. 23, (2004), 637 - 640.
188. Tras, B., Yazar, E. et Elmas, M., “Practical and rational drug use in veterinary profession”, Olgun Press, Turkey, (2007), 29 - 89.
189. Allen, K.L., Molan, P.C. et Reid, G.M., “A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys”, Journal of Pharmacy and Pharmacology, V. 43, (1991), 817 - 822.
190. Willis, D.J., Molan, P.C. et Harfoot, C.G., “A comparison of the sensitivity of wound-infecting species of bacteria to the antibacterial activity of manuka honey and other honey”, Journal of Applied Bacteriology, V. 73, (1992), 388 - 394.

191. Aamer, A.A., Abdul-Hafeez, M.M. et Sayed, S.M., "Minimum inhibitory and bactericidal concentrations (MIC et MBC) of honey and bee propolis against multidrug resistant (MDR) *Staphylococcus sp.* isolated from bovine clinical mastitis", *Global Journal of Science Frontier Research*, V. 15, n° 2, (2015), 20 - 28.
192. Basson, N.J. et Grobler, S.R., "Antimicrobial activity of two South African honeys produced from indigenous *Leucospermum cordifolium* and *Erica species* on selected micro-organisms", *BMC Complem. Alternative Med.*, V. 8, (2008), 41 - 45.
193. Hassanein, S.M., Gebreel, H.M. et Hassan, A.A., "Honey compared with some antibiotics against bacteria isolated from burn-wound infections of patients in Ain Shams university hospital", *J. American Sci.*, V. 6, (Octobre 2010), 301 - 320.
194. Jeddar, A., Kharsany, A., Ramsaroop, U.G., Bhamjee, A., Haffejee, I.E. et Moosa, A., "The antibacterial action of honey : an *in vitro* study", *S. Afr. Med. J.*, V. 67, (1985), 257 - 258.
195. Hegazi, A.G., "Antimicrobial activity of different Egyptian honeys as comparison of Saudi Arabia honey", *Res. J. Microbiol.*, V. 6, (Mai 2011), 488 - 495.
196. Lusby, P.E., Combes, A.L. et Wilkinson, J.M., "Bactericidal activity of different honeys against pathogenic bacteria", *Arch. Med. Res.*, V. 36, (2005), 464 - 467.
197. French, V.M., Cooper, R.A. et Molan, P.C., "The antibacterial activity of homey against coagulase-negative staphylococci", *J. Antimicrob. Chemother.*, V. 56, (2005), 228 - 231.

198. Chute, R.K., Deogade, N.G. et Kawale, M., "Antimicrobial activity of Indian honey against clinical isolates", *Asiatic J. Biotech. Res.*, V. 1, (2010), 35 - 38.
199. Wilikinson, J.M. et Cavanaghn, H.M., "Antibacterial activity of 13 honeys against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*", *J. Med. Food*, V. 8, (2005), 100 - 103.
200. Omoya, F.O. et Akharaiyi, F.C.A., "Pasture honey for antibacterial potency on some selected pathogenic bacteria", *J. Nat. Prod.*, V. 3, (2010), 05 - 11.
201. Ruiz, L., Porto, A.V., Al-Habsi, N., Vera, S., San Andres, M.P. *et al.*, "Antioxidant, antibacterial and ACE-inhibitory activity of four monofloral honeys in relation to their chemical composition", *Food Funct.*, V. 4, (November 2013), 1617 - 1624.
202. Monsallier, D., "Comparative evaluation of the antibacterial efficacy of honey *in vitro* and antiplaque efficacy in a 4-day plaque regrowth model *in vivo* : preliminary results", *J. Periodontol.*, V. 83, n° 11, (Septembre 2000), 16 - 21.
203. Moussa, A., Noureddine, D., Sm, H., Saada, A., Bourabeh, A. *et al.*, "Additive potential of ginger starch on antifungal potency of honey against *Candida albicans*", *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, V. 2, (April 2012), 253 - 255.
204. Kwakman, P.H.S., Johannes, P.C., Vanden Akker, A.G., Aslami, H., Binnekade, J.M., Leonie De Boer, L., Boszhard, L., Paulus, F., Middelhoej, P., Te Velde, A.A., Vandenbroucke-Grauls, C.M.J.E., Schultz, M.J. et Zaat, S.A.J., "Medical-grade honey kills antibiotic-resistant bacteria *in vitro* and eradicates skin colonization", *Clin. Infect. Dis.*, V. 46, (November 2008), 1677 - 1682.

205. Mullai, V. et Menon, T., "Bactericidal activity of different types of honey against clinical and environment isolates of *Pseudomonas aeruginosa*", J. Altern. Complement. Med., V. 13, (2007), 439 - 441.
206. Khalil, M.L., Abdul-Motallib, M., Anisuzzaman, A.S.M., Sathi, Z.S., Hye, M.A. et Shahjahan, M., "Antibacterial activities of different brands of unifloral honey available at the northern region of Bangladesh", J. Med. Sci., V. 1, (2001), 389 - 392.
207. Selcuk, H. et Nevin, K., "Investigation of antimicrobial effect of honey collected from various regions of Turkey", Pak. J. Biol. Sci., V. 5, (2002), 325 - 328.
208. Boukraa, L., "Additive action of honey and starch against *Candida albicans* and *Aspergillus niger*", Rev. Iberoam Micol, V. 24, (2007), 305 - 307.
209. Boukraa, L., Benbarek, H. et Aissat S., "Synergistic action of starch and honey against *Pseudomonas aeruginosa* in correlation with diastase number", The journal of alternative and complementary medicine, V. 14, n° 2, (2008), 181 - 184.
210. Boukraa, L., Benbarek, H. et Moussa, A., "Synergistic action of starch and honey against *Candida albicans* in correlation with diastase number", Brazilian Journal of Microbiology, V. 39, (2008), 40 - 43.
211. Listner, W., "Water relations of food", Academic Press, London, (1975), 309 - 323.
212. Radwan, S.S., El-Essawy, M. et Sharhan, M., "Experimental evidence for the occurrence in honey of specific substances active against micro-organisms", Zentralblat Microbial., V. 139, (1984), 249 - 255.

213. Al-Waili, N.S. et Haq, A., "Effect of honey antibody production against thymus-dependent and thymus-independent antigens in primary and secondary immune responses", *J. Med. Food*, V. 7, (2004), 491 - 494.
214. Neveen, A.E.N., Abdel-Rahman, M.F., El-Ella, G.A.A., Sayed, S.M. et Wahba, N.M. *et al.*, "Immunomodulatory response of apitherapy : bioassay of some apiproducs and their influence on haemo-immuodynamics in rats", *Proceedings of the 2nd International Forum on Apitherapy, Apimedica and Apiquality*, (June 2008).
215. Jenkis, R. et Cooper, R., "Improving antibiotic activity against wound pathogens with manuka honey *in vitro*", *PLoS One*, V. 7, (Septembre 2012).
216. Sayed, S., Abou El-Ella, G., Wahba, N.M., El Nisr, N., Raddad, K. *et al.*, "Immune defense of rats immunized with fennel honey, propolis, and bee venom against induced staphylococcal infection", *J. Med. Food*, V. 12, (March 2009), 569 - 575.
217. Kelly, A.L., Tiernan, D., O'sullivan, C. et Toyce, P., "Correlation between bovine milk somatic cell count and polymorphnuclear leukocyte level for samples of bulk milk and milk from individual cows", *J. Dairy Sci.*, V. 83, (2000), 300 - 304.
218. Redelman, D., Butler, S., Robison, J. et Garner, D., "Identification of inflammatory cells in bovine milk by flow cytometry", *Cytometry*, V. 9, (1988), 463 - 468.
219. Lepoutre D., "Les mammites d'environnement des vaches laitières", *Compte rendu, 19^{ème} journées nationales GTV, 2005.*