

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 028

UTILISATION COMPAREE DES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS ET NON STEROÏDIENS CHEZ LES BOVINS : ANALYSE DES RECOMMANDATIONS ET DE LA PRATIQUE

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 16 juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

GOIS Clémence

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 028

UTILISATION COMPAREE DES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS ET NON STEROÏDIENS CHEZ LES BOVINS : ANALYSE DES RECOMMANDATIONS ET DE LA PRATIQUE

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 16 juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

GOIS Clémence

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-04-2021)

ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur émérite
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothee	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOSCA	Marion	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

REMERCIEMENTS

A monsieur le professeur Charles DUMONTET,

Professeur à la faculté de médecine de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Hommages respectueux.

A madame la professeure Caroline PROUILLAC

Professeur à VetAgro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour avoir accepté de mener ce travail avec moi. Pour votre disponibilité, votre réactivité,
vos conseils et votre gentillesse, toute ma gratitude.

A madame la professeure Dominique LE GRAND,

Professeur à VetAgro-Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir accompagnée durant le cas clinique et pour participer au jugement de ce travail
en tant que second assesseur, sincères remerciements.

TABLE DE MATIERES

TABLE DES FIGURES	11
TABLE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION	17
I. MODE D'ACTION DES ANTI-INFLAMMATOIRES, MECANISMES DE L'INFLAMMATION, ET EFFETS SECONDAIRES CONNUS	19
A. Mécanisme de l'inflammation.....	19
1. Définition de l'inflammation.....	19
2. Initiation du processus inflammatoire	19
3. Phase aiguë de l'inflammation.....	20
4. Activité du système neuroendocrinien dans la réponse inflammatoire	24
5. Résolution de l'inflammation.....	26
6. Reconnaissance d'un phénomène inflammatoire en pratique	27
7. Les conséquences négatives de l'inflammation sur l'organisme	28
B. Présentation de deux grandes familles de molécules anti-inflammatoires : les AIS et AINS	29
1. Définition AIS et AINS	29
2. Classification et mode d'action des anti-inflammatoires	30
C. Action des anti-inflammatoires sur l'inflammation	34
1. Les prostaglandines	34
2. Cytokines.....	36
3. Cellules de l'immunité.....	37
D. Autres actions des anti-inflammatoires stéroïdiens.....	38
1. Développement et croissance	38
2. Métabolisme énergétique	38
3. Effets hydro-électriques.....	39
4. Effets cardiorespiratoires.....	39
5. Effets gastrointestinal	39
E. Toxicité et risques majeurs liés à l'utilisation des anti-inflammatoires chez les bovins	39
1. Une utilisation majoritairement de courte durée des AIS et AINS	39
2. Induction de la parturition et avortement	39
3. Baisse de production	40
4. Toxicité gastro-intestinale.....	40
5. Toxicité rénale	40

II. ELABORATION ET DIFFUSION D'UN QUESTIONNAIRE POUR CONNAITRE LES PRATIQUES D'UTILISATIONS DES AIS ET AINS EN FRANCE.....	41
A. Elaboration et diffusion du questionnaire.....	41
B. Caractéristique générale des répondants.....	41
C. Principaux critères de choix entre l'utilisation des AIS et AINS.....	42
III. PATHOLOGIES BOVINES FREQUENTES ET RECOMMANDATIONS D'UTILISATION DES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS ET NON STEROÏDIENS EN COMPARAISON AVEC LES REPONSES D'UN QUESTIONNAIRE	43
A. Produits avec AMM contenant un AIS ou AINS et indications	43
B. Troubles métaboliques	46
1. AINS en péri-partum.....	46
2. Fièvre vitulaire	46
3. Cétose	49
4. Acidose.....	51
5. Tétanie d'herbage.....	53
C. Maladies infectieuses	54
1. Mammite.....	54
2. Arthrite septique	56
3. Métrites.....	59
4. Infection respiratoire	61
5. Infection digestive.....	64
6. Infection généralisée	66
D. Chirurgie	68
CONCLUSION.....	73
BIBLIOGRAPHIE.....	75

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des AINS en fonction de la sélectivité pour COX-1 ou COX-2. (FERRAN et MELOU, 2014).....	33
Figure 2 : Sites d'actions des anti-inflammatoires sur la synthèse des prostaglandines	36
Figure 3 : Diagramme des tranches d'âge des répondants au questionnaire.....	41
Figure 4 : Répartition par région du nombre de répondants	42
Figure 5 : Répartition du CA des vétérinaires ruraux par région d'après INSEE 2016	42
Figure 6: Importance des critères de choix entre AIS et AINS d'après les réponses au questionnaire	42
Figure 8 : Résultats du sondage concernant l'utilisation des AI en cas de fièvre vitulaire	49
Figure 9 : Résultat du sondage concernant la prescription d'anti-inflammatoire en cas de cétose	51
Figure 10 Résultat du questionnaire concernant l'utilisation d'anti-inflammatoire en cas d'acidose	52
Figure 11 : Résultat du questionnaire concernant l'utilisation des AIS et AINS en cas de tétanie d'herbage	53
Figure 12 Résultat du questionnaire concernant l'utilisation d'AIS et d'AINS lors de mammite.....	56
Figure 13 Utilisation des AIS et AINS en cas d'arthrite septique selon les réponses du questionnaire	58
Figure 14 Résultat du questionnaire concernant l'utilisation d'AIS et d'AINS lors d'infection génitale.....	61
Figure 15 : Résultat du questionnaire concernant l'utilisation d'AIS et d'AINS lors d'infection respiratoire.....	64
Figure 16 : Résultat du questionnaire concernant l'utilisation des AIS et AINS en cas d'infection digestive	66
Figure 17 Résultat du questionnaire concernant l'utilisation des AIS et AINS en cas d'infections généralisées	68

Figure 18 Utilisation des AIS et AINS sur les chirurgies digestives à partir du questionnaire 71

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison de l'action des AIS par rapport au cortisol, d'après LEES, 2018	30
Tableau 2 : Classification chimique des AINS possédant une AMM pour Bovins d'après (LEES, 2018)	31
Tableau 3 : Index de sélectivité calculé des AINS selon différentes études. N/A : donnée non disponible pour l'acide tolfénamique car l'IC50 envers la COX-1 n'a pas pu être atteint dans l'étude.	33
Tableau 4: : Produit contenant des AIS possédant une AMM pour utilisation sur des bovins en France et indication. D'après les RCP des différents produits... ..	44
Tableau 5 : Produit contenant des AINS possédant une AMM pour utilisation sur des bovins en France et indication. D'après les RCP des différents produits.	45
Tableau 6 : Stade et signes cliniques associés à la Fièvre Vitulaire.....	47

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : hormone adrénocorticotrope
ADH : hormone anti-diurétique
ADN : acide désoxyribonucléique
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS : anti-inflammatoire stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
APP : protéines de la phase aigüe
AVP : vasopressine
BHB : B-hydroxybutyrate
COX : cyclo-oxygénase
CRP : protéine C réactive
DAMP : damage-associated molecular pattern
GC : glucocorticoïde
GR : récepteurs des glucocorticoïdes
IC50: concentration provoquant 50% d'inhibition
IFG: insulin growth factor
IFN : interféron
IL : interleukine
INRA : institut national de la recherche agronomique
LPS: lipopolysaccharide
NF: nuclear factor
NLR: nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor
PAMP: pathogen-associated molecular pattern
PG: prostaglandine
PPR: pattern recognition receptor
PTH: parathormone
SAA: sérum amyloïde A
SPM: specialized pro-resolving mediator
TGF: transforming growth factor
TLR: toll-like receptor
TNF: tumor necrosis factor
TXA2: thromboxane A2

INTRODUCTION

L'inflammation est un phénomène de défense de l'organisme, connu depuis le 1^{er} siècle avant J.C. Le mécanisme de l'inflammation a été le sujet de nombreuses études. Des molécules dites « anti-inflammatoires » ont été élaborées afin de contrôler cette inflammation. On distingue deux familles majeures d'anti-inflammatoires ; les anti-inflammatoires dits « stéroïdiens » et les anti-inflammatoires dits « non-stéroïdiens ». Bien qu'appartenant à la même catégorie de médicaments, ces deux familles ont pourtant des modes d'actions différents ayant des répercussions qui vont au-delà du simple contrôle de l'inflammation et à l'origine d'effets indésirables.

Les anti-inflammatoires sont des molécules couramment utilisées en médecine vétérinaire. Elles représentent un élément majeur de l'arsenal thérapeutique des vétérinaires praticiens ruraux. Les anti-inflammatoires sont couramment utilisés en complément d'une antibiothérapie. Pourtant, l'association d'un antibiotique et d'un anti-inflammatoire stéroïdien, est controversée. L'usage des AINS ou AIS est souvent un réflexe dès lors que les signes de l'inflammation et/ou de la douleur sont présents. Toutefois, le choix entre ces 2 classes de médicaments n'est pas toujours clair.

Le propos de cette thèse est d'étudier l'intérêt de l'utilisation d'un anti-inflammatoire sur quelques affections majeures des bovins. Et, le cas échéant, de définir quelle famille d'anti-inflammatoire a démontré la plus grande efficacité sur ces affections. Afin de confronter ces résultats à la pratique, un questionnaire a également été élaboré et diffusé aux vétérinaires praticiens ruraux. Les réponses récoltées seront confrontées aux données de la littérature.

Dans une première partie, nous nous sommes attachés à détailler le mécanisme de l'inflammation et le mode d'action des anti-inflammatoires ainsi que leurs autres effets sur l'organisme. Dans une seconde partie est présenté le questionnaire et l'analyse des réponses. Enfin, la dernière partie consiste en une analyse par affection du bénéfice ou risque associé à l'utilisation d'un anti-inflammatoire stéroïdien ou non stéroïdien. Les réponses du questionnaire seront alors confrontées aux données de la littérature.

I. MODE D'ACTION DES ANTI-INFLAMMATOIRES, MECANISMES DE L'INFLAMMATION, ET EFFETS SECONDAIRES CONNUS

A. Mécanisme de l'inflammation

1. Définition de l'inflammation

a) *Connaissance depuis le 1er siècle des signes de l'inflammation*

Rubor, dolor, color et *tumor*, sont les quatre signes cardinaux de l'inflammation décrits depuis le premier siècle après J.C par Celsus. Ils signifient rougeur, douleur, chaleur et tuméfaction. Un cinquième signe, *functio laesa*, soit la perturbation des fonctions, fut ajouté par Galen, un physicien romain, au II siècle après J.C. (KUPRASH, 2016). Ces cinq signes ont servi pendant plusieurs siècles à décrire et diagnostiquer une inflammation.

b) *Définition actuelle*

Le dictionnaire petit Robert décrit l'inflammation comme l'« *Ensemble des réactions qui se produisent au point de l'organisme irrité par un agent pathogène* », mais cette définition n'est pas complète puisque l'inflammation ne se déclenche pas uniquement lors de la présence d'un agent pathogène. Elle se produit également à la suite d'opération chirurgicale, de processus néoplasique ou auto-immun.

Une définition plus globale de l'inflammation est donc nécessaire, afin d'englober toutes les causes possibles d'inflammation. Un tissu vivant sain est considéré dans un état stable, appelé « homéostasie ». L'inflammation se définit alors comme la réaction du système immunitaire face à toute rupture de l'état stable, soit de l'homéostasie d'un tissu. C'est une réponse physiologique essentielle et complexe du système immunitaire, dont la première phase rapide et non spécifique sera décrite dans cette partie. (MEDZHITOV, 2008)

2. Initiation du processus inflammatoire

a) *DAMPs et PAMPs*

Les cellules subissant un stress ou une nécrose vont libérer des signaux de dangers endogènes. Ces signaux sont appelés alarmines ou DAMPs pour damage-associated molecular pattern. Il existe de nombreux DAMPs en fonction du type de cellule impliqué. La majorité des DAMPs sont des composants intra-cellulaires tels que l'ATP, l'acide urique, l'héparine sulfatée et l'ADN.

Les agents pathogènes présentent des motifs moléculaires fortement conservés appelés PAMP pour pathogen-associated molecular pattern, qui sont peu spécifiques et retrouvés chez de nombreux agents pathogènes. Les PAMPs regroupent différents types de molécules : flagelle bactérien, lipopolysaccharides, glycans et glycoconjugués, endotoxines de la membrane des bactéries GRAM-négatives, peptidoglycane et séquences d'ARN. (MEDZHITOV, 2008) (RAMADAN et al., 2017)

La présence de DAMPs, signant une altération d'un tissu, et de PAMPs, signant la présence d'un agent pathogène, indiquent une rupture de l'homéostasie qui va permettre l'initiation ou le renforcement de la réponse inflammatoire.

b) Reconnaissance d'une rupture de l'homéostasie via les PRR

La présence de DAMPs et PAMPs est reconnue par les cellules du système immunitaires présentes dans les tissus. Il s'agit des cellules dendritiques, macrophages, neutrophiles et également des cellules épithéliales. Ces cellules possèdent des récepteurs spécifiques couramment appelés Pattern Recognition Receptors (PRRs), ou récepteurs de reconnaissance de motifs. Ces récepteurs peuvent être transmembranaires comme les toll-like receptors (TLRs) ou intracellulaires comme les nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLRs). Il existe un grand nombre de TLR et de NLR, chacun capable de reconnaître des PAMPs ou DAMPs spécifiques. (BROOM et KOGUT, 2018)

Les TLRs sont surtout exprimés par les cellules capables de phagocytose comme les macrophages, neutrophiles, et cellules dendritiques. Ces TLR permettent de faire le lien entre la reconnaissance de DAMPs ou PAMPs et l'activation de ces cellules phagocytiques.

Les NLRs sont des PRR intracellulaires, ce qui veut dire que leurs ligands doivent atteindre le cytosol, soit parce que des bactéries ont passé la barrière cellulaire soit qu'elles ont injecté des protéines à travers la membrane. Certaines comme les Nod1 et Nod2 ont une action similaire aux TLRs. (BARTON, 2008)

3. Phase aigüe de l'inflammation

La phase aigüe de l'inflammation est une réponse systémique immédiate et non spécifique. Elle vise une élimination rapide de l'agent pathogène ou des débris cellulaires par les cellules de l'immunité innée. Elle est déclenchée dès l'initiation de la réponse inflammatoire via la sécrétion des médiateurs de l'inflammation.

a) *Médiateurs de l'inflammation*

Ces médiateurs de l'inflammation sont des protéines sécrétées par les molécules de l'immunité innée ainsi que les cellules épithéliales lors de la détection des DAMPs et PAMPs par les PRR. Ces protéines peuvent être pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires, elles agissent comme des messagers qui vont stimuler différentes réponses sur le site inflammatoire mais également à distance. Leur faible poids moléculaire leur permet de se déplacer via la circulation sanguine, certaines d'entre elles passent également la barrière hémato-méningée. La plupart de ces médiateurs sont des cytokines, et on distingue notamment deux sous-groupes ayant un rôle majeur dans l'inflammation : les interleukines (IL) et tumor necrosis factor (TNF). (BORISH et STEINKE, 2003)

b) *Action des cytokines sur le site de l'inflammation*

Sur le site inflammatoire, les IL-1 et TNF vont induire un second relargage de cytokines par les cellules stromales comme les fibroblastes et les cellules endothéliales, appelé « tempête de cytokines » ou « cascade de cytokines », qui permet de produire un signal plus important et complexe en fonction des cytokines produites.

Parmi les cytokines produites, certaines appartiennent à une sous-famille bien connue de cytokines : les chémokines. Ce sont des cytokines de petites tailles, qui vont attirer sur le site inflammatoire les leucocytes par chimiotactisme. Cela va être la première étape du recrutement de leucocytes sur le site inflammatoire. Ce recrutement s'effectue en plusieurs étapes, dont une première phase de vasodilatation des capillaires sanguins, qui permettent un ralentissement de la circulation sanguine sur le lieu de l'inflammation, puis un roulement des leucocytes suivi par leur adhésion aux cellules endothéliales via les molécules d'adhésion des leucocytes, et enfin le passage de la paroi des vaisseaux, aussi appelé diapédèse, pour arriver sur le site de l'inflammation. Toutes ces étapes sont les fruits de l'action des cytokines, qui induisent la vasodilatation et la sécrétion des molécules d'adhésions des leucocytes.

Les cytokines stimulent également l'action des métalloprotéinases, induisent le remodelage et la formation de matrice au sein du tissu qui servira de support pour la reconstruction tissulaire (HOLDSWORTH et GAN, 2015)

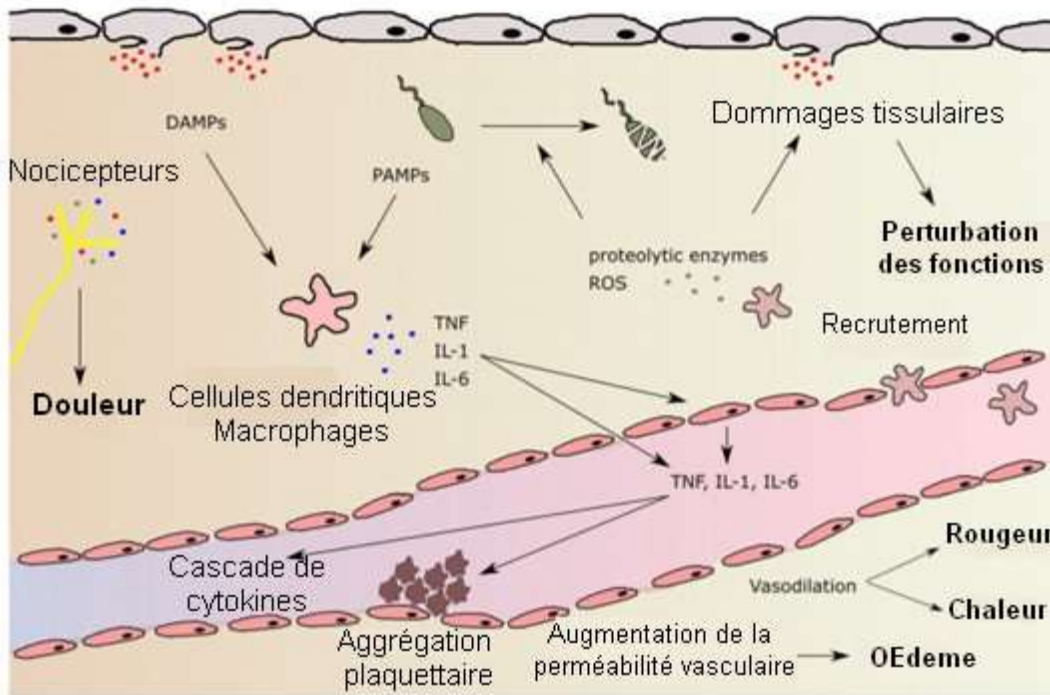


Figure 1 : Altération tissulaire et vasculaire lors d'une inflammation locale ; les cinq signes cardinaux sont en gras. D'après VARELA et al. 2018

Ainsi, on retrouve, comme décrit dans la figure 1, les 5 signes cardinaux de l'inflammation. Les premiers leucocytes à arriver en quantité sur le site inflammatoire sont les neutrophiles. Ils agissent, soit en phagocytant les agents pathogènes, soit en sécrétant leurs granules (des protéases, des dérivés de l'oxygène et du nitrogène) sur le site de l'inflammation, ce qui est dommageable pour les agents pathogènes mais aussi pour les tissus et cellules de l'hôte puisqu'ils dénaturent les protéines, les lipides, et altèrent l'ADN. Les monocytes sont les seconds leucocytes à arriver sur le site inflammatoire, ils phagocytent les débris cellulaires et les agents pathogènes (BARTON, 2008)

c) Action des cytokines à distance

Les signaux pro-inflammatoires produits sur le site de l'inflammation vont circuler dans le sang et engendrer de diverses réponses systémiques en fonction des organes ou fonctions stimulés.

(1) Le foie

Dans le foie, l'IL-1 et l'IL-6 stimulent les hépatocytes qui vont alors amorcer une phase de réponse aiguë, correspondant à une sécrétion contrôlée de ce qu'on appelle les protéines de la phase aiguës (APP). Ces protéines de la phase aiguë sont soit excrétées de façon plus importante, et sont alors appelées les APP positives, soit ont une excrétion diminuée, et sont appelées les APP négatives. (TOTHOVA et al., 2014)

Leur durée d'action varie également entre les APP majeures, qui vont être sécrétées rapidement en grande quantité mais sur une courte durée, et les APP mineures, sécrétées en plus faible quantité sur une plus longue durée, et les APP modérées qui ont une intensité de sécrétion et une durée moyenne. Les APP mineures et modérées vont ainsi surtout être des marqueurs de l'inflammation chronique, tandis que les APP majeures seront des témoins d'une inflammation aiguë. Chez les bovins, les APP positives majeures sont l'haptoglobine ainsi que le Sérum Amyloïde A (SAA), et les APP positives modérées sont l'alpha-1 glycoprotéine, la protéine réactive C (CRP) ainsi que le fibrinogène. Une APP négative majeure est l'albumine. (CRAY, 2009)

La CRP agit comme une opsonine en se liant aux résidus et polysaccharides bactériens, fongiques et parasitaires, et active ainsi le complément et la phagocytose. De plus, la CRP peut réguler la production de cytokines par chimiotaxie. Le SAA exerce un chimiotaxisme positif sur les monocytes, les cellules polynucléaires et les lymphocytes T. L'haptoglobine réduit les dommages oxydatifs liés à l'hémolyse en se liant à l'hémoglobine libre. De plus, l'haptoglobine aurait une action bactériostatique et immunomodulatrice. L' α 1-glycoprotéine se lie au LPS et inhibe son activité ; elle peut également se lier à de nombreuses autres substances actives et assurer leur transport, même en l'absence d'albumine. Le fibrinogène sert, quant à lui, de substrat pour les réparations tissulaires.

Lors d'une inflammation, l'albumine est moins synthétisée et son excrétion rénale augmente, ce qui entraîne une baisse de la concentration plasmatique de l'albumine. (ECKERSALL 2010) (TOTHOVA et al., 2014)

(2) Système neuroendocrine

Les cytokines pro-inflammatoires de petites tailles comme le TNF- α , l'IL-1 et IL-6 peuvent passer la barrière hémato-méningée et agissent comme des signaux humoraux de stress inflammatoire. Elles peuvent exercer une stimulation directe sur le système hypothalamo-hypophysaire. Une activation indirecte de l'axe hypothalamo-hypophysaire est retrouvée par la stimulation du nerf vague, dont les terminaisons nerveuses proches du site inflammatoire vont avoir une réponse nociceptive amplifiée par les cytokines. (MCCUSKER et KELLEY, 2013) (WATKINS et MAIER, 2005)

4. Activité du système neuroendocrinien dans la réponse inflammatoire

a) *Sécrétion de prostaglandines via la voie des cyclo-oxygénases*

Le système neuroendocrine activé par l'inflammation va induire la sécrétion de prostaglandines via la voie des cyclo-oxygénases. Les prostaglandines sont une classe importante de médiateurs lipidiques, aussi appelés eicosanoïdes, qui dérivent de la production d'acide arachidonique. La PGE2 est la prostaglandine majeure de l'inflammation, responsable de l'hyperthermie et des changements comportementaux (faiblesse, isolement, anorexie). (PECCHI et al., 2009)

b) *Stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire*

La stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire lors de l'inflammation conduit à la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et de la vasopressine (AVP) et inhibe la sécrétion de thyrostimuline.

L'ACTH sécrétée induit la synthèse de corticostéroïdes, des molécules dérivées du cortisol, par les glandes surrénales. Les corticostéroïdes, aussi appelés anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), ont une action anti-inflammatoire et immunosuppressive. Ils inhibent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, TNF, IL-6, et inhibent également la sécrétion des métalloprotéinases et des APP. Ils permettent également de moduler l'hyperthermie et exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'ACTH et d'AVP. La sécrétion de corticostéroïdes apparaît donc comme un circuit de régulation de l'inflammation. (CHIKANZA et GROSSMAN, 2000)

c) *Stress métabolique et catabolisme*

L'action combinée du système neuroendocrine et la stimulation du nerf vague va entraîner pour l'organisme une forte mobilisation d'énergie, via les sécrétions ou inhibitions des différentes hormones de stress évoquées précédemment. La figure 2 résume les différentes interactions et sources de mobilisation d'énergie. (VARELA et al., 2018)

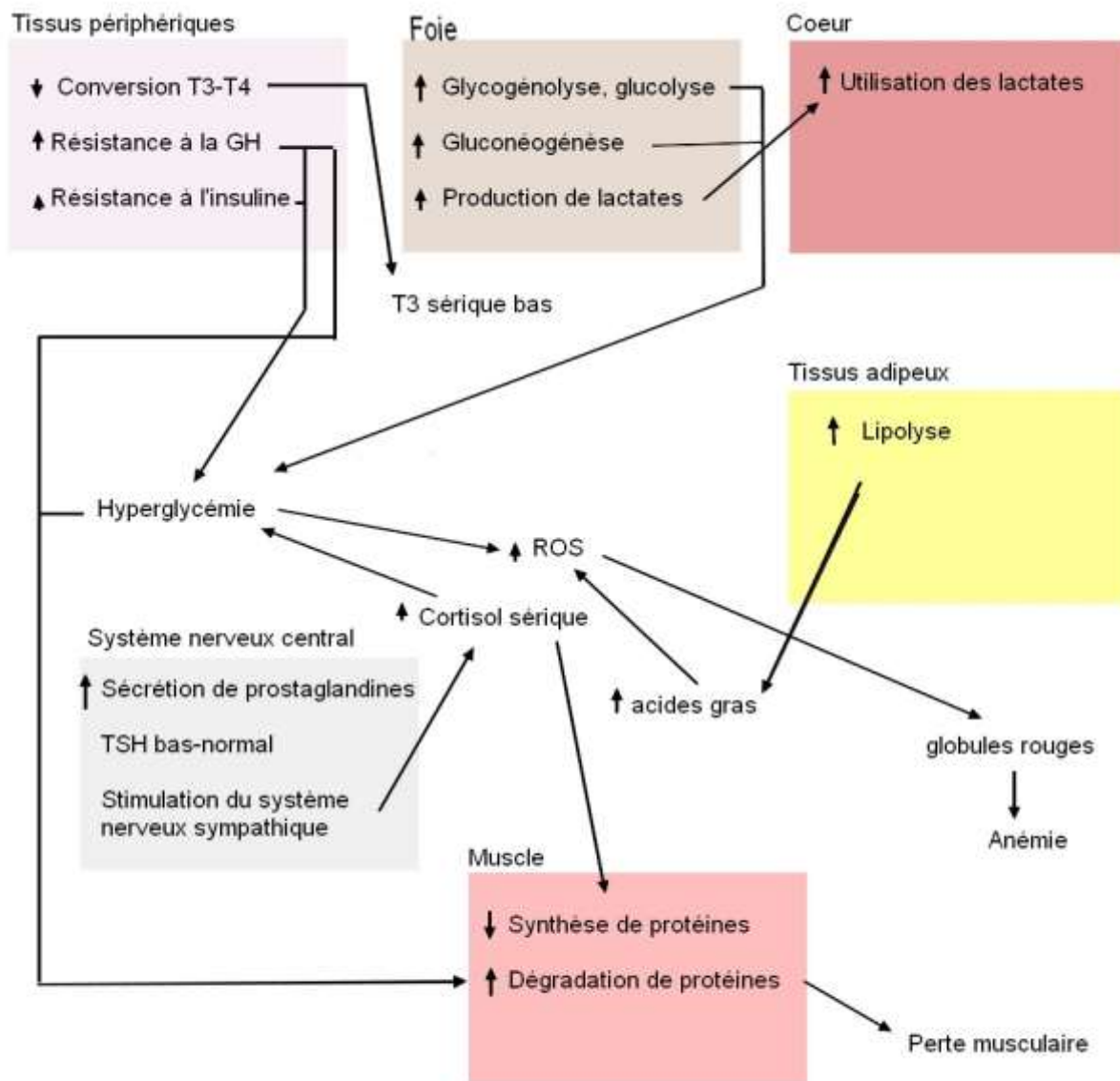


Figure 2 : Catabolisme induit par l'inflammation, d'après VARELA et al., 2018

Cette figure montre également la formation par le catabolisme des dérivés réactifs de l'oxygène, qui sont des molécules pouvant créer de nombreux dégâts tissulaires et moléculaires.

5. Résolution de l'inflammation

L'arrêt du processus inflammatoire est un phénomène actif, encore peu connu à ce jour, coordonné par de nombreux médiateurs, et en plusieurs étapes.

a) *Élimination du stimulus*

L'élimination du stimulus initial est nécessaire afin d'enclencher la fin de l'inflammation, par exemple l'élimination de l'agent pathogène lors d'une infection. Lorsque l'inflammation aiguë ne permet pas l'élimination du stimulus, alors le corps entretient cette inflammation, qui devient chronique. Les granulomateuses septiques chroniques sont un exemple d'inflammation entretenue, qui entraîne un état hyper-inflammatoire et la formation de multiples granulomes.

A partir de l'élimination du stimulus, les signaux pro-inflammatoires vont s'atténuer puisque les PRR ne vont plus être stimulés en l'absence de DAMPs et PAMPs, les cellules de l'immunité innée vont arrêter leur sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

b) *Destruction des médiateurs pro-inflammatoires et éfferocytose*

Ensuite, les médiateurs pro-inflammatoires sont détruits par catabolisme : les prostaglandines sont oxydées, les cytokines sont clivées. En l'absence de ces signaux pro-inflammatoires, les neutrophiles ne peuvent plus être recrutés sur le site inflammatoire, et les effets systémiques de l'inflammation sur l'organisme cessent (plus d'hyperthermie par exemple).

Les neutrophiles déjà présents sur le site inflammatoires sont détruits par apoptose, puis les débris cellulaires des neutrophiles sont phagocytés par les macrophages. Ce processus est appelé éfferocytose. Les macrophages, en phagocytant les débris apoptotiques des neutrophiles, produisent alors des signaux anti-inflammatoires, comme l'IL-10 et le TGF- β , qui coordonnent la fin du processus inflammatoire.

Un défaut d'éfferocytose peut induire le développement d'auto-anticorps à partir des débris apoptotiques des neutrophiles, ce qui est un processus impliqué dans le développement de l'asthme ou le lupus érythémateux disséminé.

c) *Sécrétion de SPM (« specialized pro-resolving mediators »)*

Les specialized pro-resolving mediators (SPMs) sont des lipides dédiés à la stimulation de mécanismes induisant la résolution de l'état inflammatoire. On en distingue 3 grandes familles : les résolvines, les protectines et les maresines. Les SPMs agissent différemment des cytokines anti-inflammatoires, puisque les cytokines anti-inflammatoires inhibent ou bloquent le processus inflammatoire, alors que les SPMs favorisent les mécanismes permettant la fin du processus inflammatoire.

Les SPMs agissent en tant que signaux moléculaires par fixation sur des récepteurs spécifiques. Elles possèdent différents rôles, notamment :

- Limitation de l'infiltration tissulaire des neutrophiles
- Limitation de la production de cytokines pro-inflammatoires
- Induction de l'apoptose des neutrophiles et l'efferocytose des macrophages
- Inactivation des macrophages
- Promotion du départ des macrophages et cellules dendritiques du site inflammatoire (retour dans la circulation sanguine)
- Induction des réparations tissulaires pour un retour à l'homéostasie (sans fibroses ou cicatrice).

(FEEHAN et GILROY, 2019) (SUGIMOTO et al., 2016)

6. Reconnaissance d'un phénomène inflammatoire en pratique

a) *Via l'examen clinique*

Les signes cardinaux de l'inflammation (rougeur, chaleur, tumeur, douleur) sont les marqueurs d'une inflammation locale aiguë liée en partie à la vasodilatation des capillaires et sont les premiers indices à rechercher lors de l'examen clinique. L'inflammation s'accompagne également de répercussions systémiques, tels que l'hyperthermie, l'abattement, la dysorexie voire l'anorexie. Cependant, ces signes sont surtout présents lors de phase aiguë intense de l'inflammation, et sont peu spécifiques. Des examens complémentaires sont donc à disposition du clinicien pour confirmer et qualifier une inflammation.

b) *Via les examens complémentaires*

(1) *Dosage des protéines totales*

Lors d'un processus inflammatoire, il y a une libération de fibrinogène et de protéines de la phase aiguë par le foie, ce qui entraîne une hyperprotéïnémie. Or, il est facile à l'aide d'un réfractomètre de doser les protéines totales du sérum rapidement et à moindre coût. En moyenne, les protéines totales varient entre 60-75g/L pour un animal adulte, mais cette valeur est augmentée à 80-89g/L pour les vaches en lactation. Ainsi, lors d'une hyperprotéïnémie, on pourra suspecter une inflammation. Mais ce test n'est pas spécifique puisque l'hyperprotéïnémie peut également être liée à la déshydratation.

De même, en comparant le dosage des protéines totales du plasma et du sérum d'un même animal, on pourra estimer la quantité de fibrinogène présent dans le sang, ce qui peut être un marqueur d'inflammation. (ZAITSEV et al., 2020)

(2) Test au Glutaraldéhyde

Ce test repose sur la présence de fibrinogène et d'immunoglobulines en quantité importante lors de l'inflammation. Ces globulines, en réagissant avec le glutaraldéhyde, entraînent la coagulation du sang. Ainsi, plus ces composés seront présents en grande quantité (lors d'inflammation aiguë) et plus le sang coagulera rapidement. Un temps de coagulation inférieur à 3 minutes marque un processus inflammatoire sévère, alors qu'un temps de coagulation supérieur à 15 minutes sera en faveur d'une absence de processus inflammatoire. (METZNER et al, 2007)

(3) Numération formule sanguine

La numération formule sanguine est un examen complémentaire peu spécifique dans la détection d'une inflammation. Les dosages des cellules de la lignée blanche n'ont pas démontré de schéma répétable lors d'inflammation qui permettrait un diagnostic précis. Les thrombocytopenies et les anémies sont les répercussions hématologiques les plus rapportées. (VARELA et al, 2018)

(4) Dosage des APP

Comme vu précédemment, les APP sont les protéines de la phase aiguë sécrétées par le foie en réponses aux cytokines. Chez les ruminants, les protéines majeures sont l'haptoglobine, le SAA et l' α 1-glycoprotéine. L'haptoglobine est considérée comme le marqueur protéique de choix chez les bovins pour sa forte augmentation lors d'inflammation.

L'haptoglobine a une concentration $<20\text{mg/L}$ dans le sérum qui augmente jusqu'à plus de 2g/L dans les deux jours suivant une infection. Chez les ruminants, on retrouve une augmentation de l'haptoglobine lors de mammite, entérite, péritonite, pneumonie, endocardite, endométrite, mais également lors de cétose, en *post-partum* et durant les périodes de stress (notamment le stress du transport) et de diète. Le SAA est marqueur précoce d'inflammation, et n'est pas retrouvé lors d'inflammation chronique. (ECKERSALL, 2010) (HUMBLET et GODEAU, 2005)

L'albumine est une APP négative, c'est-à-dire que sa concentration décroît lors d'inflammation. Ainsi une diminution du ratio albumine : globuline, en moyenne compris entre 0.66 et 0.9, sera un marqueur d'inflammation. Ce marqueur est cependant peu spécifique, puisque la décroissance d'albumine se retrouve également lors de maladies hépatiques et rénales. (ZAITSEV et al., 2020)

7. Les conséquences négatives de l'inflammation sur l'organisme

L'inflammation tend à protéger l'organisme et les tissus des altérations, elle vise l'homéostasie. Elle est essentielle au sein d'un système immunitaire compétent et réactif. Dans certains cas, la réaction inflammatoire est même recherchée afin d'obtenir une meilleure protection, comme pour la vaccination et l'immuno-stimulation en prévention de récurrence tumorale. (MORALES, 1996)

Cependant, le processus inflammatoire n'est pas sans répercussions néfastes sur l'organisme. En premier lieu, la stimulation des fibres nerveuses entraîne une douleur importante, une hyperthermie et un état de choc. Au niveau cellulaire on retrouve des dommages locaux liés entre autres aux dégranulations des neutrophiles et leur sécrétion d'agents oxydants comme les dérivés de l'oxygène et du nitrate. Les neutrophiles s'infiltrent parfois dans les organes vitaux durant l'inflammation et peuvent les endommager par des processus identiques à ceux présents sur le site inflammatoire. Leur attachement aux vaisseaux peut également induire un état pro-coagulable, pouvant engendrer un choc intravasculaire disséminé. (SONEGO et al., 2016). La non-résolution d'un phénomène inflammatoire peut être à l'origine d'inflammation chronique persistante, ou au développement d'auto-immunité (Lupus par exemple)

Ainsi, la réponse inflammatoire idéale est rapide et destructive mais spécifique et non dommageable pour l'organisme. Une réponse inflammatoire exacerbée ou chronique n'est pas bénéfique et l'utilisation d'anti-inflammatoires tels que les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et non stéroïdiens (AINS) peut être nécessaire afin de limiter et contrôler l'inflammation.

B. Présentation de deux grandes familles de molécules anti-inflammatoires : les AIS et AINS

1. Définition AIS et AINS

Afin de moduler la réponse inflammatoire, il est possible d'utiliser de nombreuses molécules ayant des propriétés inflammatoires reconnues. Parmi ces molécules, on distingue deux grandes familles couramment utilisées en pratique vétérinaire : les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Comme leur nom l'indique, les anti-inflammatoires stéroïdiens sont des molécules dérivées de la cortisone ; on les appelle également les corticoïdes. Dans la partie précédente, nous avons vu que les corticoïdes étaient naturellement sécrétés lors de l'inflammation par stimulation du système neuroendocrinien via la sécrétion d'ACTH, et que ces corticoïdes avaient un rôle de régulateur de l'inflammation. Leur mode d'action sera décrit plus en détail dans la partie suivante.

La seconde grande famille de molécules anti-inflammatoires correspond aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui ne dérivent pas de la cortisone, et ne sont pas naturellement présents dans le corps. Historiquement, les premiers AINS étaient extraits de plantes. On retrouve des traces de l'utilisation d'AINS comme les salicylés contenus dans les feuilles de saule qui remonte à plus de 3 500ans, l'acide salicylique (ou aspirine) en lui-même fut découvert en 1875.

Les AINS sont des molécules possédant des structures diverses mais ayant une action semblable : elles inhibent la production de prostaglandines via une interaction avec les cyclooxygénases (COX). Pour rappel, les prostaglandines sont produites lors de l'inflammation aiguës et entraînent majoritairement les signes systémiques de l'inflammation (fièvre, état de choc...). En inhibant la production des prostaglandines les AINS diminuent ainsi les répercussions systémiques de l'inflammation en exerçant une action antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire. (LEES, 2018)

2. Classification et mode d'action des anti-inflammatoires

On ne s'intéressera dans les parties suivantes qu'aux molécules possédant une AMM chez les bovins.

a) AIS

Les AIS sont des molécules dérivées du cortisol, et sont donc de structure chimique proche. Ceci leur permet de se lier au récepteur des glucocorticoïdes (GR), qui est une protéine par laquelle le cortisol et les AIS vont exercer la majorité de leur action. Les GRs sont présents dans la majorité des cellules sous forme libre dans le cytosol. Ce sont des facteurs de transcription, c'est-à-dire qu'ils ont la possibilité de réguler l'expression de certains gènes. Ils ne sont actifs que lorsqu'ils sont liés au cortisol ou un autre glucocorticoïde (GC). En tant que facteur de transcription, le complexe GR-GC peut stimuler l'expression de certains gènes et inhiber l'expression d'autres gènes, ce qui est une des voies majeures d'action des AIS.

Chez les bovins, les AIS possédant une AMM sont la prednisolone, la méthylprednisolone et la dexaméthasone. Parmi ces trois molécules, la dexaméthasone est la plus utilisée en pratique rurale, notamment pour sa durée d'action plus longue que la prednisolone et la méthylprednisolone. Cela permet donc des injections journalières, ou à intervalle de temps plus grand selon leur formulation.

Molécule	Action glucocorticoïde	Durée d'action
Hydrocortisone	1	<24h
Prednisolone / Méthylprednisolone	4 / 5	<24
Dexaméthasone	30	Phosphate disodique : 24-48h 21-isonicotinate, acétate, tébutate : 4-5j Phénylpropionate : 7-8j

Tableau 1 : Comparaison de l'action des AIS par rapport au cortisol, d'après LEES, 2018

b) AINS

(1) Classification par famille

Les AINS sont des molécules possédant des structures chimiques hétérogènes que l'on peut regrouper en deux groupes principaux : les acides carboxyliques et les acides énoliques, eux même subdivisés en plusieurs familles selon leur structure chimiques (tableau 2).

ACIDE CARBOXYLIQUE (R-COOH)	ACIDE ENOLIQUE (R-COH)
Salicylés Acide acétylsalicylique Acide salicylique	Oxicams Méloxicam
Acide 2-arylpropionic Carprofène Kétoprofène	
Acide anthranilique Flunixin Acide tolfénamique	

Tableau 2 : Classification chimique des AINS possédant une AMM pour Bovins d'après (LEES, 2018)

Comme on peut le voir dans le Tableau 2, on ne compte que 7 molécules anti-inflammatoires possédant une AMM chez les bovins.

(2) Classification selon la sélectivité pour les COX

(a) Différence COX-1 et COX-2

Une autre catégorisation des AINS plus couramment utilisée se porte sur l'interaction entre les AINS et la cyclo-oxygénase. La cyclo-oxygénase existe sous 3 isoformes, appelées COX-1, COX-2 et COX-3. Seules les COX-1 et COX-2 convertissent l'acide arachidonique en prostaglandines et sont les cibles des AINS. Ces deux isoformes ont des répartitions et actions différentes sur l'organisme, ce qui signifie que les AINS en ciblant préférentiellement une COX pourront avoir des actions différentes.

Les COX-1 sont des enzymes constitutives pour la majorité des cellules, c'est-à-dire qu'elles sont présentes naturellement dans la majorité des cellules. Elles sont considérées comme des gènes « domestiques », qui assurent les fonctions indispensables à la vie de tous types de cellules. Les COX-2 sont des enzymes constitutives pour certaines cellules (monocytes, macrophages, et quelques cellules au niveau des reins, ovaires, muqueuses pylorique et duodénale) mais elles sont également inductibles, c'est-à-dire que leur transcription et traduction est induite par des cytokines, notamment l'IL-1. (PARK, 2006) (LEES, 2018).

Les COX-1 sont des enzymes « conservatrices », elles exercent une action protectrice sur la muqueuse gastrique et le cortex rénal notamment, et favorisent l'agrégation plaquettaire.

Les COX-2 participent en majorité à la sécrétion des prostaglandines pro-inflammatoire lors d'inflammation aigue.

Les AINS sont classés en fonction de la COX qu'ils inhibent préférentiellement. Une nouvelle famille d'AINS a d'ailleurs été découverte, dont l'action cible les COX-2. Il s'agit de la famille des coxibs. Aucune molécule de cette famille n'est autorisée pour une utilisation chez les bovins pour le moment. Seuls les carnivores bénéficient de cette nouvelle famille.

(b) Evaluation de la sélectivité des AINS

Pour comparer l'action des AINS sur les COX, la concentration de l'AINS provoquant 50% d'inhibition de chaque COX, aussi appelé IC_{50} , a été déterminée. Puis les IC_{50} de chaque COX ont été comparés en calculant l'index de sélectivité, correspondant à l' IC_{50} pour la COX-1 divisé par l' IC_{50} pour la COX -2. Cependant, on observe dans le Tableau 3 qu'en fonction des études considérées, l'index de sélectivité calculé est différent, et donc que la classification de la molécule peut différer en fonction de l'étude et du type de prélèvement effectué pour l'évaluation de l' IC_{50} .

MOLECULE	IC ₅₀ COX-1	IC ₅₀ COX-2	IC ₅₀ COX-1/IC ₅₀ COX 2	Classification	Prélèvement pour évaluation IC ₅₀	Source
Aspirine	1.7	7.5	0.22	Peu sélectif	Sang total humain	WARNER et al, 1999
	4.45	13.88	0.32	COX-1 sélectif	Sang total humain	CRYER et FELDMAN, 1998
	4.86	13.47	0.36	COX-1 préférentiel	Macrophage canin	KAY-MUGFORD et al, 2000
Meloxicam	5.7	2.1	2.7	COX-2 préférentiel	Sang total humain	WARNER et al, 1999
	23.69	1.93	12.27	COX-2 préférentiel	Macrophage canin	KAY-MUGFORD et al, 2000
Carprofène	4.48	2.56	1.75	Faible inhibiteur des COX	Macrophage canin	KAY-MUGFORD et al, 2000
	ND	ND	13.9	COX-2 préférentiel	Sang total bovin	MICILETTA et al, 2013
Kétoprofène	0.011	0.027	0.4	Inhibiteur non sélectif	Sang total bovin	DONALISIO et al, 2012
Acide Tolfénamique	N/A	3.5	N/A	COX-2 préférentiel	Macrophage canin	KAY-MUGFORD et al, 2000
Flunixin meglumine	0.0177	0.02	0.6	Inhibiteur non sélectif	Sang total bovin	MICILETTA et al, 2013
	0.0108	0.04	0.26	Inhibiteur non sélectif	Sang total bovin	DONALISIO et al, 2012

Tableau 3 : Index de sélectivité calculé des AINS selon différentes études. N/A : donnée non disponible pour l'acide tolfénamique car l'IC₅₀ envers la COX-1 n'a pas pu être atteint dans l'étude.

A partir de ces études il est possible d'établir un classement des AINS en fonction de leur sélectivité pour COX-1 et COX-2, comme présenté dans la Figure 2, tout en gardant une réserve sur la réelle sélectivité des AINS in vivo et chez les bovins.



Figure 1 : Classification des AINS en fonction de la sélectivité pour COX-1 ou COX-2. (FERRAN et MELOU, 2014)

LEES et al. dans une publication de 2004, nuancent cette classification utilisant l'IC₅₀. Selon eux, il est nécessaire qu'au moins 80% des COX soient inhibées afin d'observer une réponse clinique *in vivo*. Or l'IC₅₀, par définition, classe les molécules selon leur capacité à inhiber 50% des COX. Ainsi il serait plus représentatif de définir une IC₈₀ ou IC₉₅ afin de comparer le taux d'inhibition des COX-1 et COX-2. La plupart des études comparant l'action des AINS sur les COX-1 et COX-2 se sont basées sur l'IC₅₀. Il serait intéressant d'obtenir de plus nombreuses études mesurant l'IC₈₀ afin de comparer les résultats et la classification qui en découle. Cela permettrait d'obtenir une classification plus prédictive de l'effet *in vivo*.

C. Action des anti-inflammatoires sur l'inflammation

1. Les prostaglandines

a) Synthèse des prostaglandines

Les prostaglandines (PGs) font partie des eicosanoïdes : ce sont des acides gras oxygénés. Elles sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique, un acide gras constitutif des membranes cellulaires, qui n'est pas disponible sous forme libre. La première étape de la synthèse des prostaglandines est la libération d'acide arachidonique via la phospholipase A2 par hydrolyse. C'est la quantité d'acide arachidonique libérée qui va déterminer la quantité d'eicosanoïdes produits. (PARK, 2006)

Ensuite, l'acide arachidonique libre est oxydé puis réduit par une cyclooxygénase pour former un intermédiaire instable, la PGH₂, qui est un substrat pour la synthèse de nombreuses prostaglandines comme la PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF_{2a} et thromboxane A₂(TXA₂). La différenciation de la PGH₂ en ces différentes prostaglandines dépend de la présence de leur enzyme de synthèse (par exemple en présence de la PGE synthase, PGE₂ sera synthétisé à partir de la PGH₂)

b) Action des prostaglandines

(1) Sur le site inflammatoire

Sur le site inflammatoire, les PGE₂ peuvent être produites par les macrophages. La PGE₂ et la PGI₂ agissent en synergie avec la bradykinine et l'histamine, en augmentant la sensibilité des nocicepteurs à ces médiateurs. Elles sont responsables d'hyperalgésie. De même, les prostaglandines peuvent induire la dilatation des artérioles, favorisant l'exsudation plasmatique. Elles peuvent induire la différenciation des lymphocytes immatures et à la fois exercent un rétrocontrôle négatif en inhibant la production d'IL-1 et TNF-alpha par les macrophages et celle d'IL-2 et l'IFN-gamma par les lymphocytes T.

(2) Gastrointestinal

Les prostaglandines sont cytoprotectrices du tractus gastro-intestinal. La PGE2 et la PGI2 réduisent la sécrétion d'acide gastrique par les cellules pariétales de l'estomac. Elles peuvent également induire une vasodilatation et la sécrétion d'un mucus protecteur des muqueuses.

(3) Cardiovasculaire

La PGI2 sécrétée par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins peut inhiber la vasoconstriction. Le contrôle de sa sécrétion joue donc un rôle important pour l'homéostasie vasculaire et la prévention du risque de thrombose. Les plaquettes ne disposent que de la COX-1 et convertissent l'acide arachidonique en TX2, un agent pro-coagulant et vasoconstricteur important pour le contrôle de l'hémostase.

(4) Rein

Le cortex rénal produit les prostaglandines PGE2, PGI2 et TXA2. PGE2 et PGI2 ont une action vasodilatatrice et augmentent le flux sanguin. Elles peuvent également inhiber la réabsorption tubulaire du sodium et réduire le transport du chlore dans l'anse de Henlé. Elles exercent ainsi une action natriurétique. De plus, elles stimulent la production de rénine.

(5) Poumon

Les prostaglandines n'exercent pas tous la même action sur les voies pulmonaires. PGF2a, TXA2 et PGD2 sont broncho-constricteurs alors que PGE2 et PGI2 sont des faibles bronchodilatateurs. La PGE2 synthétisée par la COX-2 dans les voies pulmonaires aurait un effet protecteur lors d'inflammation, puisqu'elle protégerait de la vasoconstriction induite par les médiateurs de l'inflammation comme la bradykinine.

(6) Reproduction

La PGF2a induit la lyse du corps jaune, elle est couramment utilisée dans les protocoles de synchronisation des œstrus sur les bovins.

(7) Système nerveux

L'hyperthermie est induite par une sécrétion de PGE2 au sein de l'hypothalamus. La sécrétion de PGE2 est secondaire à la présence d'IL-1 ou de LPS. Ces derniers stimulent la production de COX-2 et de PGE synthase dans les cellules endothéliales de la barrière hémato-méningée. (SIMMONS et al, 2004) (MORITA, 2002)

c) *Régulation de la sécrétion de prostaglandines par les anti-inflammatoires*

Comme vu précédemment, les AINS inhibent la sécrétion de prostaglandines en bloquant l'action des cyclooxygénases et empêchent ainsi leur synthèse.

Les AIS également peuvent bloquer la synthèse des prostaglandines, en agissant sur la synthèse des COX-2 et en inhibant l'action de la phospholipase A2. En effet les glucocorticoïdes, en empêchant la traduction de l'ARNm permettant la synthèse de COX-2 inducibles, réduisent l'expression de COX-2 induite lors d'inflammation. Ils limitent ainsi la synthèse de prostaglandines. Mais les AIS n'exerçant aucune action sur les COX-1 et COX-2 constitutives, ils n'inhibent pas totalement la sécrétion de PG.

En revanche, en agissant directement sur la phospholipase A2 via la synthèse de lipocortin 1, les AIS peuvent inhiber la synthèse de prostaglandines quelle que soit la COX impliquée.

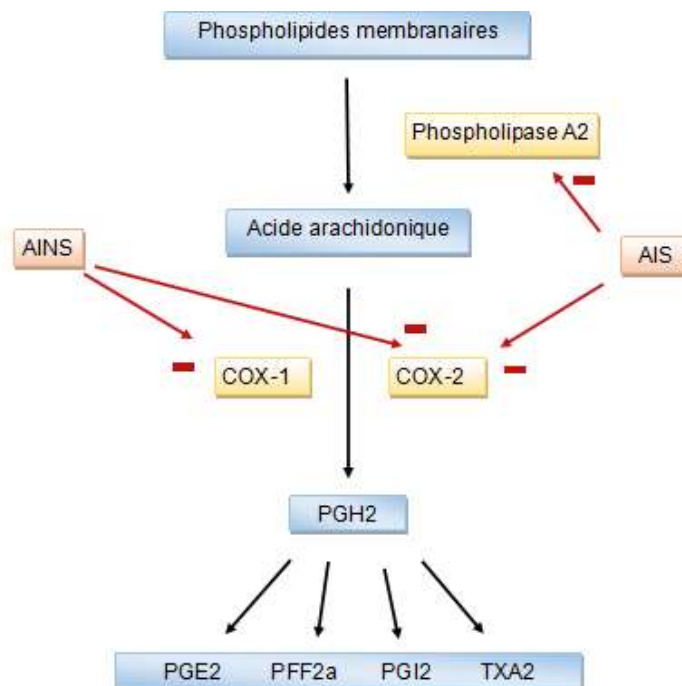


Figure 2 : Sites d'actions des anti-inflammatoires sur la synthèse des prostaglandines

2. Cytokines

Les glucocorticoïdes agissent sur la production de cytokines en inhibant ou stimulant leur production. On observe alors une diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et une augmentation de la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires.

L'action directe sur la transcription des cytokines se fait par liaison avec le récepteur des glucocorticoïdes (GR). Il va inhiber des facteurs de transcription comme le NF- κ B ou la protéine activatrice 1. Le NF- κ B est un facteur de transcription situé normalement dans le cytosol sous forme inactive, mais dont l'activité peut être induite par un grand nombre de stimuli, et notamment par le LPS et les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et le TNF. Une fois activé, le NF- κ B va entraîner la transcription de nombreux gènes inflammatoires, et notamment ceux codant pour de nombreuses cytokines comme l'IL-1 et TNF- α . Ainsi, en empêchant l'activité du NF- κ B les glucocorticoïdes vont limiter la cascade de relargage de cytokines pro-inflammatoires. (SMOAK et CIDLOWSKI, 2004)

3. Cellules de l'immunité

a) *Cellules dendritiques*

Les cellules dendritiques sont principalement des cellules présentatrices d'antigène, qui vont migrer dans les nœuds lymphatiques et potentiellement induire la production de lymphocytes T spécifiques.

Les glucocorticoïdes peuvent limiter l'absorption d'antigène par les cellules dendritiques, ainsi que leur migration vers les nœuds lymphatiques, voir même induire leur apoptose. (Baschant et Tuckermann, 2010)

b) *Macrophages*

Les macrophages jouent un rôle majeur dans l'immunité innée, puisqu'ils expriment des PRR participant à la reconnaissance de l'inflammation, produisent des cytokines pro-inflammatoires, et effectuent la phagocytose.

Les glucocorticoïdes vont limiter la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et induire la production de cytokines immunomodulatrices comme l'IL-10. Paradoxalement, ils vont amplifier la phagocytose effectuée par les macrophages. (Baschant et Tuckermann, 2010)

c) *Neutrophiles*

Les neutrophiles sont les molécules arrivant majoritairement sur le lieu de l'inflammation par diapédèse. Les glucocorticoïdes vont empêcher la migration des neutrophiles sur le site inflammatoire en empêchant l'attraction des neutrophiles via une baisse de sécrétion des chémokines. Ils vont également empêcher l'adhésion des neutrophiles aux parois des cellules endothéliales en inhibant la production des molécules d'adhésion. (Baschant et Tuckermann, 2010)

Paradoxalement, les glucocorticoïdes vont stimuler la production de neutrophiles par la moelle osseuse ce qui va entraîner le relargage d'un grand nombre de neutrophile dans la circulation et une neutrophilie. (Baschant et Tuckermann, 2010)

d) *Lymphocytes B*

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes sur les lymphocytes B est peu compris à ce jour. En cas de traitement chronique aux glucocorticoïdes, on observe une réduction du nombre de lymphocytes B dans la rate et les nœuds lymphatiques, ce qui induit une plus faible production d'IgG en réponse à une infection. (Baschant et Tuckermann, 2010)

e) *Lymphocytes T*

Les lymphocytes T sont des acteurs majeurs de l'inflammation. Une fois activés, ils peuvent se différencier pour initier deux types de réponse. La réponse Th1 est tournée vers l'immunité cellulaire, elle s'accompagne de la sécrétion d'IFN-g, IL-2 et TNF-B, et impliquera les lymphocytes T cytotoxiques, les lymphocytes Natural Killer et les macrophages. La réponse Th2 est basée sur l'immunité humorale et s'accompagne de la sécrétion de l'IL-4, IL-5, IL-10 et l'IL-3. Cette réponse repose sur la production d'anticorps par les lymphocytes B.

Les glucocorticoïdes, en inhibant la sécrétion d'IL-12 par les macrophages et cellules dendritiques, va favoriser la différenciation des lymphocytes vers une réponse Th2, soit plutôt une immunité humorale. Cependant, lors de trop fortes concentrations en glucocorticoïdes, la sécrétion des cytokines de l'immunité humorale va également être inhibée, ce qui induit une immunosuppression. (TUCKERMAN et al, 2015)

D. *Autres actions des anti-inflammatoires stéroïdiens*

Alors que les AINS vont agir uniquement sur la synthèse des prostaglandines, les AIS sont dérivés du cortisol qui est une hormone produite à la faveur d'un stress afin de maintenir l'homéostasie, et dont la sécrétion entraîne de nombreuses répercussions sur l'organisme.

1. *Développement et croissance*

Les glucocorticoïdes induisent la sécrétion du surfactant pulmonaire chez le fœtus proche du terme. Ils participent ainsi à la maturation des poumons. A doses physiologiques, ils stimulent également la production d'hormone de croissance, mais à doses élevées, ils peuvent avoir des effets néfastes par catabolisme sur les tissus musculaires et par inhibition de l'IFG-1. (FERGUSON et HOENIG)

2. *Métabolisme énergétique*

En tant qu'hormone de stress, les AIS vont générer rapidement de l'énergie en augmentant la lipolyse, la néoglucogénèse, et en inhibant la formation de protéines. Les AIS stimulent également l'appétit, ce qui entraîne un hyperinsulinisme générant une lipogénèse paradoxale et redistribution des graisses. Les traitements sur le long terme aux glucocorticoïdes favorisent ainsi l'apparition de diabète. Le diabète n'a pas encore été décrit chez les bovins, chez qui le traitement aux glucocorticoïdes est de courte durée. (FERGUSON et HOENIG) (KUO et al, 2015)

3. Effets hydro-électriques

Les AIS peuvent potentialiser l'activité de la parathormone (PTH) et du 1,24-dihydroxycholecalciférol, et inhiber l'absorption intestinal de calcium. Les AIS inhibent la sécrétion d'ADH qui est l'hormone anti-diurétique, ce qui va entraîner une rétention de sodium pouvant causer une polyuro-polydipsie. (FERGUSON et HOENIG)

4. Effets cardiorespiratoires

En plus des effets sur la balance des électrolytes, les AIS ont un effet chronotrope et inotrope positif direct sur le cœur. Sur les vaisseaux, ils limitent la perméabilité des capillaires induites par l'inflammation et ont une action vasoconstrictrice. Mais ils peuvent induire une hypertension par leur action sur l'ADH, les prostaglandines, et en augmentant la sensibilité à l'angiotensine II et à la noradrénaline. (FERGUSON et HOENIG)

5. Effets gastrointestinal

Les AIS à doses physiologiques contribuent à maintenir l'intégrité de la muqueuse gastrique lors de stimulus ulcératif. Mais, à doses pharmacologiques, les AIS stimulent une production excessive d'acide et pepsine dans l'estomac pouvant causer des ulcères. (FERGUSON et HOENIG)

E. Toxicité et risques majeurs liés à l'utilisation des anti-inflammatoires chez les bovins

1. Une utilisation majoritairement de courte durée des AIS et AINS

Chez les bovins, les AIS et AINS sont rarement administrés sur de longues périodes. Leur prescription dépasse rarement quelques jours ou semaines, du fait des temps d'attente liés à leur utilisation mais aussi de leurs indications chez les bovins. Leur usage en vue d'améliorer les performances zootechniques des animaux est interdite. De ce fait, il y a peu de risques que les bovins développent les affections métaboliques liés à l'utilisation au long cours des AIS/AISN (diabète, Cushing iatrogène, immunosuppression...)

2. Induction de la parturition et avortement

Chez les bovins, la gestation est maintenue lors des premiers mois par le corps jaune qui est la source prédominante de progestérone. Puis, c'est le placenta lui-même qui va sécréter la progestérone nécessaire au maintien de la gestation et devenir prédominant à partir de 180j de gestation. Arrivé à terme, l'induction de la parturition se fait via une augmentation de la sécrétion de cortisol et d'œstrogène associée à une baisse de progestérone. (NGUYEN et al, 2012)

Ainsi, lors du dernier tiers de gestation, c'est la sécrétion de progestérone par le placenta qui permet le maintien de la gestation. Or, l'injection d'un glucocorticoïde, entraîne une diminution de la sécrétion de progestérone par le placenta, qui peut être à l'origine d'un avortement ou d'un vêlage en fonction de la proximité du terme. Proche du terme, les injections d'AIS sont d'ailleurs une façon reconnue d'induction de la parturition pour les bovins, et une précaution majeure d'emploi. (ADAMS et WAGNER, 1970), (ALLEN et HERRING, 1976), (VILLARROEL et LANE, 2010)

3. Baisse de production

Plusieurs études ont démontré que l'injection de glucocorticoïdes provoquait une baisse de la production de lait chez les vaches laitières. Cette diminution de la production avait lieu à partir de 24 après la première injection et jusqu'à 5 jours après la dernière injection. Elle peut atteindre un déficit de 45% de la production. Le mécanisme entraînant la baisse de production n'a pour l'instant pas été élucidé, il ne semble pas relié à baisse de sécrétion de prolactine (PONCHON et al 2017) et les études suggéreraient que cette baisse de production laitière est liée à la baisse de sécrétion des composés osmotiques, et notamment le lactose. (SHAMAY et al, 2000) (OLLIER et al, 2016) (VARNER et JOHNSON, 1983)

4. Toxicité gastro-intestinale

Les AIS et les AINS possèdent tous deux une toxicité gastro-intestinale importante : les ulcères gastriques sont un effet secondaire courant pour ces deux molécules. C'est cette toxicité gastrique qui entraîne la contre-indication d'une utilisation simultanée des AIS et AINS, associée à un plus grand risque de développement d'ulcères. (FERGUSON et HOENIG, 2018)

5. Toxicité rénale

Les AINS entraînent une baisse de la perfusion des reins. Leur utilisation est donc contre-indiquée en cas de déshydratation (car la déshydratation entraîne une mauvaise perfusion rénale, l'ajout d'un AINS augmente le risque de défaut de perfusion et donc d'insuffisance rénale pré-rénale) ainsi qu'en cas de maladie rénale.

II. ELABORATION ET DIFFUSION D'UN QUESTIONNAIRE POUR CONNAITRE LES PRATIQUES D'UTILISATIONS DES AIS ET AINS EN FRANCE

A. Elaboration et diffusion du questionnaire

Afin de comparer les recommandations et la pratique, un questionnaire a été élaboré à l'intention des vétérinaires ruraux français pour évaluer leurs pratiques en matière de prescription et d'utilisation des anti-inflammatoires. Le questionnaire a été diffusé par mail via le réseau du groupement technique vétérinaire rural. Les réponses ont été récoltées sur la base du volontariat et de façon anonyme. Il présente donc un biais de recrutement via la méthode de diffusion, puisque seulement les vétérinaires adhérents et prenant le temps de répondre au sondage par mail ont vu leur avis recueilli. 33 réponses ont ainsi été reçues.

B. Caractéristique générale des répondants

Les premières questions portaient sur le profil des candidats. Comme on peut le voir dans la Figure 4, les réponses concernent surtout les vétérinaires de moins de 35 ans (51,1%) et entre 35 et 44 ans (36,4%). Cela révèle un biais de sélection des candidats, puisque les réponses ne reflètent que celles des jeunes vétérinaires ruraux alors que la moyenne d'âge des vétérinaires en France est de 43,4 ans. (CNOV, 2020)

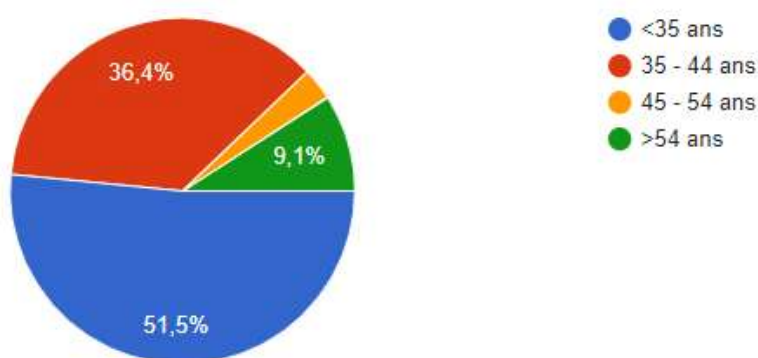


Figure 3 : Diagramme des tranches d'âge des répondants au questionnaire

Concernant la région d'exercice, les régions Auvergne-Rhône-Alpes et Bourgogne-Franche-Comté sont les plus représentées (respectivement 30.3% et 18.2%). En comparaison avec la répartition du nombre de vétérinaire déclarant une compétence en bovin, on peut regretter de ne pas avoir un plus fort recrutement des vétérinaires de Bretagne, région de forte densité d'élevage également (figure 5).

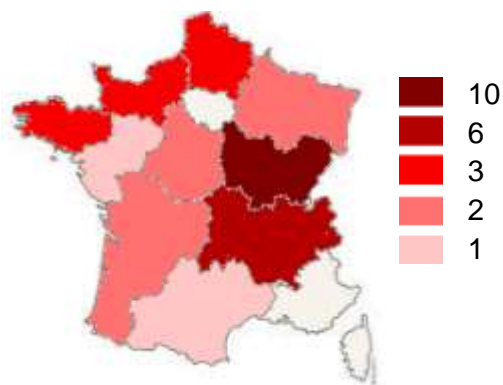


Figure 5 : Répartition par région du nombre de répondants

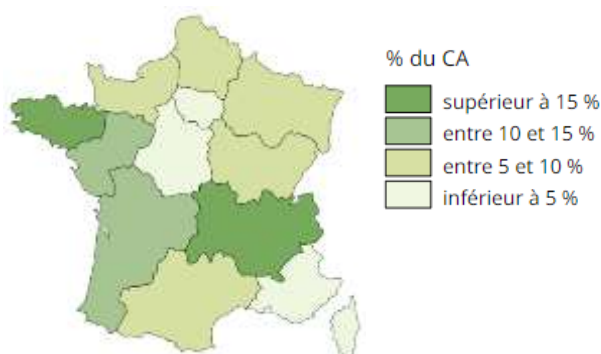


Figure 4 : Répartition du CA des vétérinaires ruraux par région d'après INSEE 2016

Concernant les domaines d'activités, il a été demandé de sélectionner les domaines représentant au moins 40% de l'activité. On remarque ainsi que la majorité des répondants (75%) ont une activité bovin laitier, 57% des répondants ont également une activité bovin allaitante, et 20% des répondants sont des vétérinaires mixtes bovins/canins.

C. Principaux critères de choix entre l'utilisation des AIS et AINS

Afin de déterminer les principaux critères de choix entre AIS et AINS, il a été demandé aux répondants de classer les différentes réponses en fonction de leur importance. Comme on peut le voir dans la Figure 7, le critère majeur dans le choix entre AIS et AINS est le stade de gestation. En second, on retrouvera le système atteint, la douleur, puis la toxicité et la durée de traitement, et finalement le prix. Dans les réponses autres, les vétérinaires ont également déclaré prendre en compte l'impact sur la lactation, la température et la chronicité dans le choix du traitement.

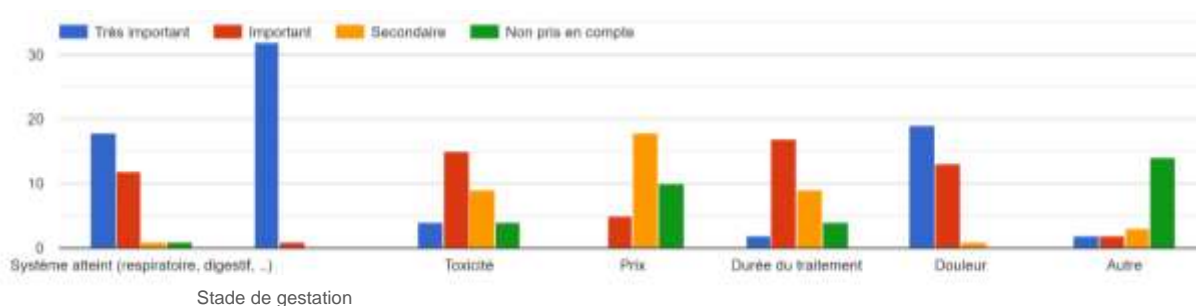


Figure 6: Importance des critères de choix entre AIS et AINS d'après les réponses au questionnaire

III. PATHOLOGIES BOVINES FREQUENTES ET RECOMMANDATIONS D'UTILISATION DES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS ET NON STEROÏDIENS EN COMPARAISON AVEC LES REPONSES D'UN QUESTIONNAIRE

Dans cette troisième partie, l'utilisation des AIS et AINS est comparée pour quelques pathologies les plus courantes des bovins adultes afin de déterminer laquelle de ces deux familles est la plus appropriée.

A. Produits avec AMM contenant un AIS ou AINS et indications

Les différentes observations qui suivent découlent de l'interprétation du Tableau 4, qui présente les différents produits contenant des AIS ou AINS et possédant une AMM pour utilisation sur les bovins ainsi que leurs indications et temps d'attente.

On remarque que pour la prednisolone, il n'existe aucun produit possédant une AMM où elle n'est pas associée à un antibiotique. Au vu du contexte et des restrictions au niveau de la prescription des antibiotiques, le choix de la prescription de ces produits se fera principalement sur le choix de l'utilisation de l'antibiotique associé, et ensuite selon la présence de la prednisolone et la recherche de son effet anti-inflammatoire.

La dexaméthasone est la seule molécule possédant comme indication le traitement des allergies, des états de choc, de la cétose, et la corticothérapie. Du fait de la cascade, il ne sera donc pas possible de prescrire un autre principe actif pour ces indications.

La dexaméthasone et l'acide salicylique sont les seules molécules possédant les indications « Etats inflammatoires » et « Affection fébriles », qui englobent donc tous les différents états anti-inflammatoires. Toutes les autres molécules ont des indications plus précises qui impliquent un système en particulier (digestif, respiratoire, uro-génital...).

On observe que les AINS ont principalement pour indications le traitement des états anti-inflammatoires lors d'infections respiratoires ou de mammites. Ce sont également les seules ayant pour indication le traitement des douleurs.

Classe	Molécule	Produit déposé	Autres principes actifs	Voie	TAV	TAL	Infection généralisée	Infection respiratoire	Infection digestive	Infection génitale	Plaie infectée	Abcès	Infection pos-opératoire	Mammite clinique	Infection urinaire	Cétose primaire	Induction parturition	Allergie	Choc	Etats inflammatoires	Oedème	
AIS	Prednisolone	Cortexilline	Neomycine, BZP, Mpred.	IM, SC	60	8,5	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
		Histaciline	BZP, DHS	IM	30	7	x	x	x	x	x	x	x	x								
		Mastijet	Néomycine, TC, Bac.	IMm	30	4								x								
		Mastiplan LC	Céfapirine	IMm	4	5,5									x							
	Ampidexalone	Colistine, Ampicilline	IM, SC, IP	21	4,5	x	x	x	x						x							
	azium		IV, IM, IA	8	3											x	x	x	x	x		
	biométhasone		IV, IM, SC	8	3											x	x	x	x	x		
	Corthaméthasone		IV, IM	8	3											x	x	x	x	x		
	Dexadreson		IV, IM, SC, IA, IP	8	3											x	x	x	x	x		
	Dexafort		IM, SC	63	8											x	x	x	x	x		
	Dexalone sol.		IV, IM, SC, IA, IP	8	3											x	x	x	x	x		
	Dexalone susp.		IM	28	7											x	x	x	x	x		
	Dexamédium		IM, SC	26	3											x	x	x	x	x		
	Dexashot		IM, IV, IA	8	72h											x	x	x	x	x		
	Dexazone		IV, IM, SC, IA	8	3											x	x	x	x	x		
	Diurizone Poudre		VO	6	3																x	
	Diurizone Sol.		IV, IM, SC	3	2																x	
	Histabiosone	BZP, DHS, Chlorphénamine	IM	30	4,5	x	x	x	x	x	x	x	x	x								
	Multibio	Colistine, Ampicilline	IM, IP, SC	21	3	x	x	x	x	x					x							
	Naquadem	Trichlorméthiazide	IM	6	3																	x
	Oedex	Trichlorméthiazide	VO	6	3																	x
Pen-hista-strep	BZP, DHS, Chlorphénamine	IM, IP	30	6	x	x	x	x	x	x	x	x	x									
Rapidexon		IM	8	72h																	x	
Sodibio	Ampicilline, Colistine	IM, IP, SC	21	5	x	x	x	x	x	x	x	x	x									

Tableau 4 : Produit contenant des AIS possédant une AMM pour utilisation sur des bovins en France et indication. TAV : Temps d'attente viande. TAL : Temps d'attente lait. « / » : absence de temps d'attente lait. BZP : Benzylpénicilline. DHS : Dihydrostreptomycine, TC : Tétracycline. Mpred : Méthylprednisolone **En gras : molécule antibiotique.** D'après les RCP des différents produits.

Classe	Molécule	Produit déposé	Autres principes actifs	Voie	TAV	TAL	Infection respiratoire	Infection digestive	Plaie infectée	Mammites cliniques	Oedème	Douleur post-ecornage veaux	Troubles musculo-squelettiques	Affections fébriles	Douleurs d'intensité légère à modérée	
AINS	Acide acétylsalicylique	Actispirine		VO	7	/								x	x	
		Aspirine 50 coophavet		VO	7	/									x	x
		Dextrospirine		VO	7	/	x								x	x
		Salicyline 50% PO		VO	7	/									x	x
	Acide salicylique	Dermaflon solution			Externe	0	0		x							
		Dermaflon crème			Externe	0	0		x							
		Vetospirine			VO	0	/	x								
	Acide tolfénamique	Tolfedol			IM	12	24h	x		x						
		Tolfine			IV, IM	12	24h	x					x			
	Carprofène	Acticarp			IV, IM	21	0	x		x						
		Carprodolor			IV, SC	21	0	x		x						
		Rimadyl			IV, SC	21	0	x		x						
	Flunixin	Antalzen			IV, IM	31	36h	x								
		Covunil	Oxytétracycline		IM	28	/	x								
		Cronyxin			IV, IM	15	/	x								
		Finadyne transfermal			Externe	7	36h	x		x			x			
		Finadyne			IV, IM	31	36h	x								
		Finoxaline	Oxytétracycline		IV, IM	39	7	x								
		Flunixyl			IV	10	24h	x		x						
		Flunixine 5%			IV, IM	10	24h	x		x						
		Génixine			IV, IM	31	36h	x								
	Resflor	Florfenicol		SC	46	/	x									
	Kétoprofène	Dinalgen inj			IM, IV	2	0	x		x			x			
		Dinalgen buv			VO	1	/	x								
		Kelaprofen			IV, IM	2	0	x		x	x		x			
		Ketink			IV, IM	4	0			x				x		
		Ketodolor			IV, IM	4	0	x		x	x		x			
		Ketofen			IV, IM	4	0	x			x		x			
		Nefotek			IV, IM	4	/			x			x			
	Meloxicam	Contacera			IV, SC	15	5	x	x	x		x				
		Emdocam			IV, SC	15	5	x	x	x		x				
		Inflacam			IV, SC	15	5	x	x	x		x				
Melosolute				IV, SC	15	5	x	x			x					
Meloxidolor				IV, SC	15	/	x	x	x		x					
Meloxidyl				IV, SC	15	5	x	x	x		x					
Metacam				IV, SC	15	5	x	x	x		x					
Recocam				IV, SC	15	5	x	x	x							
Rheumocam				IV, SC	15	5	x	x	x							
Zeleris	Florfenicol		SC	56	/	x										

Tableau 5 : Produit contenant des AINS possédant une AMM pour utilisation sur des bovins en France et indication. TAV : Temps d'attente viande. TAL : Temps d'attente lait. « / » : absence de temps d'attente lait. BZP : Benzylpénicilline. DHS : Dihydrostreptomycine, TC : Tétracycline. Mpred : Méthylprednisolone **En gras : molécule antibiotique.** D'après les RCP des différents produits.

B. Troubles métaboliques

1. AINS en péri-partum

Le vêlage est une étape essentielle dans la conduite d'élevage des bovins allaitants et laitiers (production d'un veau et début de lactation). Pourtant, elle s'accompagne de douleurs, ainsi que de la présence d'un état inflammatoire. En effet, on observe une immunodépression lors de la période de transition (entre 3 semaines avant et 3 semaines après le part) accompagnée de la sécrétion et de la circulation de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et de protéines de la phase aigüe. (MEZZETTI et al., 2019) , (BRADFORD et al., 2015)

L'intérêt d'une supplémentation en acide salicylique (BERTONI et al., 2004) (BARRAGAN et al, 2020), flunixin méglumine (NEWBY et al., 2017), kétoprofène (RICHARDS, 2009) et méloxicam (MAINAU et al., 2014) (NEWBY et al., 2013) en *péri-partum* et post-vêlage direct ont été étudiés par rapport à leur effet sur la production laitière, la production des protéines de la phase aigüe, et le comportement des vaches laitières. Seule l'acide salicylique a montré une diminution de la réponse inflammatoire via une diminution des protéines de la phase aigüe, une augmentation de la matière sèche ingérée, une plus forte production laitière et une meilleure fertilité malgré une plus forte diminution de la note d'état corporelle. Au contraire pour l'utilisation de la flunixin méglumine, il a été montré un plus fort risque de rétention placentaire et de mort-né lorsqu'administré en *péri-partum*, ainsi qu'une baisse de matière sèche ingérée et de production laitière lorsqu'utilisé en post-vêlage.

Concernant l'acide salicylique, rappelons qu'elle ne dispose pas de temps d'attente lait et son utilisation est indiquée seulement sur les veaux et non sur les bovins adultes (Cf tableaux 4 et 5). Aussi malgré qu'elle soit le seul AINS dont les études ont montré un bénéfice à l'utilisation en *péri-partum*, son utilisation reste interdite chez les espèces productrices de lait.

2. Fièvre vitulaire

a) Définition, pathogénèse et signes clinique

La fièvre vitulaire, aussi appelée « fièvre de lait » ou hypocalcémie clinique, est une des pathologies les plus courantes chez les vaches laitières hautement productrices. Cette pathologie est provoquée par une forte hypocalcémie en *péri-partum* direct.

Les vaches laitières vont produire de forte quantité de lait en début de lactation. Ceci va les pousser à utiliser leur calcium sanguin et à puiser dans leurs réserves de calcium (augmentation de l'absorption du calcium intestinale, mobilisation des réserves de calcium osseuses). Afin de puiser dans leurs réserves de calcium, elles ont besoin de l'activation d'une hormone : la parathormone (PTH). En cas de défaut de concentration en PTH, lié à une hypocalcémie brutale, la sécrétion de cette hormone aura un temps de latence durant lequel la vache laitière ne sera pas capable de mobiliser le calcium osseux ou son absorption intestinale. Elle sera donc en forte hypocalcémie, ce qui sera à l'origine des troubles observés. On estime à 50% le nombre de vache laitière en seconde lactation présentant une hypocalcémie subclinique en *péri-partum*. (REINHARDT, 2011). La prévalence d'hypocalcémie clinique est estimée à 5-7%. (GOFF 2008)

Les fièvres de lait sont graduées selon 3 stades. Le 1^{er} correspond à une expression frustrée, le dernier présente une expression clinique très marquée. Les signes cliniques de ces différents stades sont repris dans le Tableau 6. Comme on peut le constater, malgré le nom de « fièvre » de lait, aucune hyperthermie n'est rapportée dans le tableau clinique.

STADE 1	Vache debout, ambulatoire, présence de fasciculations musculaires, nervosité et appréhension.
STADE 2	Décubitus sternal, dépression modérée et paralysie partielle, la tête tournée vers le flanc. Froideur des extrémités. Fréquence cardiaque élevée (>100bpm). Atonie gastro-intestinale. Capable de se lever mais démarche ataxique.
STADE 3	Décubitus latéral, paralysie, ballonnement, dépression sévère (proche du coma). Incapable de se lever. Fréquence cardiaque élevée (>120bpm).

Tableau 6 : Stade et signes cliniques associés à la Fièvre Vitulaire

b) *Traitement*

Le traitement consiste en une administration par voie intraveineuse de borogluconate de calcium afin de corriger rapidement l'hypocalcémie. Les différentes revues publiées sur les fièvres de lait font beaucoup état des mesures de prévention de la fièvre de lait, mais aucune ne fait mention de l'utilisation d'un anti-inflammatoire dans la démarche thérapeutique. (GOFF, 2008) (MURRAY, 2008)

La fièvre vitulaire est un phénomène non infectieux, qui est cependant un facteur de risque pour le développement des autres affections liées au *péri-partum* (cétose, métrite ...) (DEGARIS et LEAN, 2008). Elle survient généralement dans les 72h qui suivent le part, soit en *post-partum* direct, période durant laquelle les vaches subissent une immunodépression et présentent les marqueurs d'un phénomène inflammatoire. (HUMBLET et al., 2006) (BRADFORD, 2012) L'hypocalcémie en elle-même est rapportée jouer un rôle dans l'immunodépression observée en péri-partum, le manque de calcium empêchant l'activation des cellules de l'immunité (KIMURA, 2006).

La fièvre vitulaire a des répercussions systémiques qui sont directement liée à l'hypocalcémie et non à l'action des prostaglandines. Aussi, pour l'étude de l'utilisation des AINS, on pourra donc se baser sur les études traitant de leur utilisation en *péri partum* vue dans la partie précédente.

Concernant les AIS, dans la première partie il a été vu que le cortisol avait un effet antagoniste sur la mobilisation du calcium. En effet, il inhibe la mobilisation osseuse et l'absorption intestinal de calcium. Cependant une étude conduite par HORST et JORGENSEN en 1981 chez les ruminants a montré que de fortes concentrations en cortisol n'étaient pas les causes directes ou indirectes de l'hypocalcémie mais plutôt une conséquence. Ils suggèrent que le cortisol serait bénéfique pour la convalescence grâce à son effet hypophosphatémiant qui augmenterait la synthèse de 1,25-dihydroxyvitamine D. Un autre effet bénéfique du cortisol lors de fièvre de lait pourrait également être la baisse de production laitière associée, puisque la production de lait en quantité importante est le facteur déclenchant de la fièvre vitulaire. Cependant, la fièvre vitulaire étant également associée à une plus forte récurrence d'infections (métrite, mammite), l'utilisation des AIS devra prendre en compte le renforcement de l'immunodépression qu'ils peuvent induire.

Pour conclure sur l'utilisation des AIS ou AINS lors de fièvre vitulaire, il n'existe en premier lieu pas de molécules AIS ou AINS possédant une indication pour cette pathologie, leur utilisation se justifiera uniquement par le biais de la cascade. Cependant, d'après les études on observe que les AINS ne semblent pas avoir d'effet bénéfique et les AIS ont une action double (rétention de calcium car baisse de la production de lait mais antagoniste de la mobilisation du calcium et effet immunodépresseur) dont il faudra peser le pour et le contre avant utilisation.

c) Comparaison avec les résultats du questionnaire

Les résultats du sondage montrent que les réponses ne sont pas uniformes, 39% prescrivent plutôt un AINS, 30% ne prescrivent pas d'anti-inflammatoires et 21% utilisent des AIS. Au vu du faible nombre de réponses on ne peut pas considérer l'écart entre ses réponses significatifs, aussi on en déduit qu'il n'y a pas de véritable consensus en France sur l'utilisation préférentielle d'un AIS, un AINS ou de leur non-utilisation en cas de fièvre vitulaire.

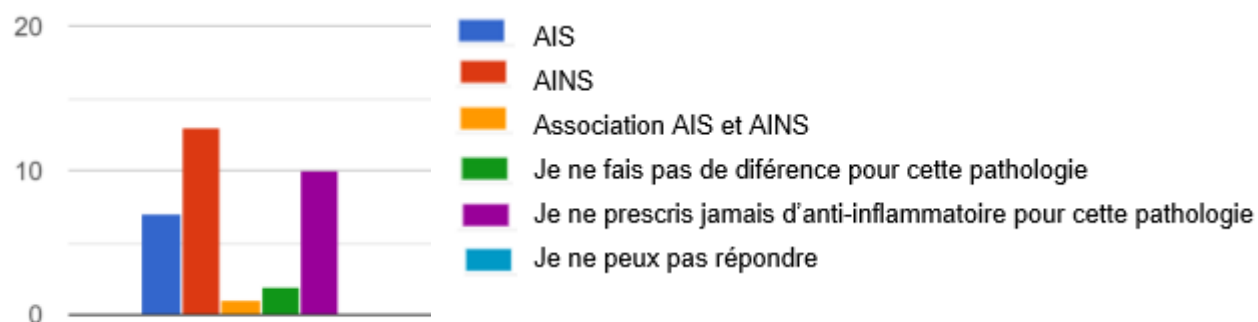


Figure 7 : Résultats du sondage concernant l'utilisation des AI en cas de fièvre vitulaire

3. Cétose

a) Définition, pathogénèse et signes cliniques

La cétose est une maladie métabolique affectant les vaches laitières hautes productrices principalement au début de lactation.

Durant cette période, les vaches laitières font face à un fort et soudain besoin en énergie, qui ne peut être comblé par la prise d'alimentation, souvent diminuée depuis le tarissement. Les vaches se retrouvent en déficit énergétique. Pour combler ce déficit, elles vont mobiliser leurs réserves de lipides sous forme d'acides gras non estérifiés stockés dans les graisses. Les acides gras non estérifiés sont ensuite métabolisés dans le foie. Les acides gras non estérifiés peuvent être métabolisés de 3 façons : oxydation complète, oxydation partielle sous forme de corps cétoniques, ou ré-estérification. (GORDON, 2013). Les corps cétoniques sont des molécules intermédiaires du métabolisme des ruminants, on en distingue trois qui sont l'acétone, l'acétoacétate et le B-hydroxybutyrate (BHB). Ils représentent une source d'énergie importante lors d'hypoglycémie, puisqu'ils peuvent être métabolisés en acétyl-CoA puis entrer dans le cycle de Krebs. Pour qualifier cette période de début de lactation, BAUMAN et CURRIE en 1980 parlent d'homéorhésie, ce qui représente les adaptations du métabolisme dans le but de supporter un état physiologique. Ici, le déficit physiologique du début de lactation est supporté par la mobilisation des réserves. Cependant, lorsque l'homéorhésie ne peut être atteinte, la vache n'arrive pas à mobiliser suffisamment de ressources pour combler ce déficit énergétique et sera donc en état de cétose.

La cétose se caractérise par un niveau excessif de corps cétoniques dans le sang, le lait et les urines, lorsque la vache en produit plus qu'elle ne peut en métaboliser. On parle de cétose dès lors que le taux de BHB sanguin excède 1.2mmol/L. Elle peut être accompagnée de signes cliniques comme un amaigrissement, une diminution de la production laitière, une diminution de l'ingestion, et peut même aller jusqu'à l'apparition de troubles nerveux lors de cétose clinique. (LI et al., 2012) Contrairement au syndrome de la vache grasse, aussi appelé cétose de type II, la cétose évoquée dans cette partie a pour origine un défaut de matière énergétique mobilisable et non un défaut de néoglucogénèse par suite d'une atteinte hépatique. La prévalence de la cétose subclinique s'élève de 40 à 60% pour les vaches laitières, celle des cétozes cliniques est de 2 à 15%. (MCART et al., 2012)

b) Recommandations de traitement anti-inflammatoire

Le principe du traitement de la cétose est de permettre à la vache d'atteindre l'homéorhésie pour surmonter le déficit énergétique en début de lactation. Il passe donc en premier lieu par l'apport d'énergie, sous forme de glucose ou de précurseur de glucose, par voie intraveineuse ou orale, et l'apport d'insuline.

Les AIS sont réputés comme les anti-inflammatoires de choix en cas de cétozes, étant donné leur activité hyperglycémique, en augmentant le catabolisme des graisses et des protéines et en stimulant la néoglucogénèse. Leur utilisation a ainsi été fortement recommandée en cas de cétose. (BAIRD, 1982) (VAN DER DRIFT et al., 2015). De nombreux médicaments contenant la dexaméthasone en unique principe actif ont pour indication la cétose. (Cf Tableaux 4 et 5) Cependant, l'utilisation d'AIS en cas de cétose est désormais controversée, car elle pourrait augmenter la production d'acide gras non-estérifiés par les tissus et ainsi aggraver la cétose, comme le montre l'étude de SEIFI et al. en 2007. Leur étude porte sur l'utilisation d'un corticostéroïde en prévention de la cétose, qui s'avère augmenter la quantité de BHB et acide gras non estérifiés 1 à 2 semaines après le traitement, augmentant le risque de cétozes. Ainsi dans la revue du traitement des cétozes publiées par GORDON et al. en 2013, l'utilisation des glucocorticoïdes n'était pas recommandée du fait du manque d'efficacité et du risque d'effets secondaires.

Concernant les AINS, la cétose ne représente pas une de leur indication. De plus, pour les mêmes raisons qu'évoquées dans la partie III.A, leur utilisation en péri-partum est controversée car elle ne présente que peu de bénéfice sur le début de lactation.

c) Comparaison avec les résultats du questionnaire

Le sondage montre que la majorité des vétérinaires ruraux (25 sur 33 réponses) prescrivent des AIS en cas de cétozes, 5 ne prescrivent jamais d'anti-inflammatoires en cas de cétozes, comme on peut le voir sur la Figure 9. Le sondage n'illustre cependant pas si les vétérinaires ont trouvé un réel avantage en pratique à l'utilisation des AIS lors de cétozes ou s'ils les utilisent en systématique sur la base des anciennes recommandations.



Figure 8 : Résultat du sondage concernant la prescription d'anti-inflammatoire en cas de cétoze

4. Acidose

a) Définition, pathogénèse et signes cliniques

L'acidose est une maladie métabolique ayant une origine alimentaire. On la retrouve chez les vaches laitières hautes productrices ainsi que chez les bovins en engraissement. Les bovins étant des ruminants, leur rumen est habité par de nombreuses bactéries et protozoaires. Ces micro-organismes vivent en équilibre dans le rumen, ils dégradent et métabolisent les aliments ingérés par les bovins, on parle de fermentation. En cas de déséquilibre de la ration, lors d'apport important de carbohydrates fermentescibles, certaines populations de bactéries (*Streptococcus bovis* et *Lactobacillus spp.* notamment) vont produire de l'acide lactique en grande quantité ce qui entraîne une baisse du pH ruminal. Cet apport déséquilibré rompt l'équilibre présent entre les différentes populations de la flore du rumen, avec une augmentation des populations de bactéries acidogènes et baisse ou disparition des protozoaires, qui sont particulièrement sensibles aux variations du pH ruminal. (NAGARAJA et LECHTENBERH., 2007)

L'acidose, par définition, correspond à un pH ruminal anormalement bas. Le pH du rumen se situe normalement entre 5.8 et 6.2. On parle d'acidose dès lors que le pH ruminal est inférieur à 5.6 ; un pH inclus entre 5.0 et 5.5 sera un marqueur d'acidose subaiguë ou chronique ; un pH inférieur à 5.0 signera une acidose aigue.

Les signes cliniques de l'acidose sont plus marqués lors d'acidoses aiguës. Ils surviennent en général 12 à 36 h après une ingestion importante de grains. Le signe le plus précoce est l'incoordination, suivi par la léthargie, l'anorexie, et une stase ruminale. Les fèces seront de consistances diminuées avec une odeur fétide. Une déshydratation peut être observée dans les 24 à 48 heures. Des décubitus latéraux peuvent être observés dans les cas sévères. Lors d'acidoses subaiguës ou chroniques, on observe peu de signes cliniques, quelques animaux peuvent exprimer de la léthargie ou de la diarrhée, le principal indicateur sera la baisse d'ingestion. L'acidose subaiguë est un facteur de risque pour de nombreuses comorbidités, comme les déplacements et ulcères de caillettes, les boiteries, les tympanies ruminales, et des problèmes de reproduction. (ENEMARK, 2008)

b) *Recommandation de traitement concernant les AIS et AINS*

La présence d'un phénomène inflammatoire est avéré lors d'acidose, on retrouve en effet sur les troupeaux en acidose ruminale subaiguë une concentration plus importante en cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) et en APP (haptoglobine et SAA). Cette réaction inflammatoire serait due à la concentration élevée en LPS lors d'acidose ruminale, causée par la dégradation des bactéries faisant suite au déséquilibre de la flore. (ZHAO et al., 2018)

Cependant, les AIS et AINS sont tous deux contre-indiqués en cas de troubles digestifs, surtout sachant que l'acidose est déjà un facteur de risque pour l'apparition d'ulcères de caillettes. L'utilisation des anti-inflammatoires n'est donc pas indiquée en cas d'acidose du fait du risque important d'ulcères.

c) *Comparaison avec les résultats du questionnaire*

Comme on peut le constater dans la Figure 10, les usages des vétérinaires en France sont en accord avec les recommandations, puisqu'une majorité de vétérinaire ne prescrit pas d'anti-inflammatoire lors d'acidose (20/33).



Figure 9 Résultat du questionnaire concernant l'utilisation d'anti-inflammatoire en cas d'acidose

5. Tétanie d'herbage

a) Définition, pathogénèse et signes cliniques

La tétanie d'herbage est causée par une déficience en magnésium. La vache possède de faible réserve de magnésium, elle a donc besoin d'un apport et une absorption en magnésium suffisant par son alimentation. Elle est principalement retrouvée lors de mise à l'herbe au printemps sur de l'herbe jeune, riche en potassium et pauvre en magnésium.

La tétanie d'herbage peut se manifester de façon aiguë, avec des morts subites, subaiguë ou chronique. Les signes cliniques courant sont l'excitabilité, l'agressivité, l'ataxie, les convulsions, une fréquence cardiaque augmentée et de l'hyperthermie. Elle peut également se manifester uniquement par une baisse d'état et de production dans la forme chronique. (KLINGERMAN, 2007)

b) Recommandation de traitement concernant les AIS et AINS

Le traitement de l'hypomagnésémie consiste principalement en un apport de magnésium, par voie orale ou intraveineuse. Il n'est pas fait mention de l'utilisation d'AIS ou d'AINS dans les recommandations de traitement et prévention (KLINGERMAN, 2007) (BROZOS et al., 2011) (MCCAUGHAN, 1992) Aucun anti-inflammatoire ne possède une indication pour utilisation lors de tétanie d'herbage, et aucune étude ne montre la présence d'un phénomène inflammatoire lors de ce trouble métabolique. Aussi leur utilisation ne paraît pas indiquée pour cette pathologie bien qu'elle soit à l'appréciation du vétérinaire selon la douleur et l'état de choc de l'animal.

c) Comparaison avec les résultats du questionnaire



Figure 10 : Résultat du questionnaire concernant l'utilisation des AIS et AINS en cas de tétanie d'herbage

On observe qu'une majorité de vétérinaire n'utilise pas d'anti-inflammatoire lors de tétanie d'herbage, cependant 10 vétérinaires sur 33 déclarent utiliser un AINS pour cette pathologie. On suppose que l'intérêt de l'AINS réside dans la gestion de l'hyperthermie ou de l'état de choc engendré par la tétanie.

C. Maladies infectieuses

1. Mammite

a) *Présentation*

Les mammites sont les affections les plus courantes des troupeaux bovins laitiers. Ce sont des infections de la mamelle dues à des germes dits d'environnement (contamination en dehors des périodes de traite) ou de traite (contamination lors de la traite). Les bactéries à l'origine des mammites sont variées, on distingue notamment les *Staphylococci*, *Streptococci*, *Escherichia coli*, *Kelbsiella*, *Pseudomonas*.... En fonction du germe et de la sévérité de l'atteinte, on retrouve des présentations cliniques diverses. Les mammites subcliniques ont pour unique indicateur l'augmentation du nombre de cellules somatiques dans le lait. Les mammites cliniques présentent une modification du lait et du quartier infecté. Lors de mammites cliniques, on observe parfois une atteinte de l'état générale, pouvant être sévère avec décubitus, abattement, anorexie et hyperthermie. Ainsi, l'infection lors de mammite peut être localisée ou généralisée avec endotoxémie et sepsis.

b) *Recommandation sur l'utilisation des AIS et AINS*

La prednisolone est incluse dans deux produits possédant une indication pour le traitement des mammites cliniques par voie intra-mammaire, en association avec des antibiotiques. (MASTIJET ND, MASTIPLAN LC ND) (tableaux 4 et 5)

WELLNITZ et al. en 2014 ont étudié l'intérêt de l'ajout de prednisolone par voie intra mammaire lors de mammite via son effet sur la barrière épithéliale de la mamelle séparant le compartiment sanguin du lait. Cette barrière est altérée lors de mammite. Elle laisse anormalement passer des composants sanguins dans le lait. Leur étude a montré que, bien que la prednisolone par voie intra mammaire n'empêchait pas le processus inflammatoire, elle limitait les dégâts cellulaires et les dommages de la barrière épithéliale, ce qui pourrait avoir une influence sur la sévérité et l'efficacité des traitements de mammite.

Concernant les AINS, ils sont nombreux à posséder une indication pour le traitement des mammites cliniques (sans être associé à un antibiotique). Il s'agit de l'acide tolfénamique, du carprofène, de la flunixin, du kétoprofène et du méloxicam. (tableaux 4 et 5)

La revue de PETERSSON-WOLFE et al., de 2018 porte sur l'utilisation des AINS dans le traitement de la douleur induite par les mammites. Ils ont recensé les résultats des études portant sur l'utilisation des AINS lors de mammites cliniques endotoxiques induites. L'induction de ces mammites est effectuée par infusion de LPS endotoxique au sein de la mamelle afin de simuler une mammite coliforme. Dans ce modèle induit, la flunixin méglumine réduit les signes cliniques de dépression, réduit la température rectale, augmente la mobilité du rumen, augmente le temps d'ingestion et diminue la fréquence cardiaque comparé au groupe contrôle. Le kétoprofène réduit la température rectale, l'œdème mammaire et stimule les contractions ruminales. Le méloxicam réduit l'œdème mammaire, la température corporelle, la sensibilité à la douleur et stimule les contractions ruminales. L'acide salicylique réduit également la température corporelle et la concentration en médiateur pro-inflammatoire, cependant rappelons qu'elle ne dispose pas de temps d'attente lait en France.

Concernant le méloxicam et le kétoprofène, deux études (CALDEIRA et al., 2021 et DAN et al., 2018) discutent de l'intérêt de leur injection par voie intra mammaire lors de mammite clinique induite via l'infusion intra-mammaire de LPS. Leurs études n'ont pas montré un bénéfice de l'injection d'AINS par voie intra-mammaire sur le contrôle de l'inflammation et la résolution de l'infection. SINTES et al., en 2020 ont en revanche montré que de nombreux AINS utilisés par voie intra-mammaire n'empêchaient pas la destruction de la barrière épithéliale mais lui permettait de se reconstituer plus rapidement à la fin de l'infection.

Toujours dans la revue de PETERSSON-WOLFE, ils ont recensé les études portant sur l'effet des AINS lors d'infection induite par *E. coli*. La flunixin méglumine augmente la matière sèche ingérée et la production laitière comparée au groupe contrôle. Le carprofène réduit la température rectale et la fréquence cardiaque, et stimule les contractions du rumen.

Lors de mammite clinique de sévérité modérée survenant naturellement, l'étude de PETERSSON-WOLFE recense également les études parlant de l'utilisation des AINS. Le méloxicam en complément d'une antibiothérapie réduit le nombre de cellules somatiques, améliore le taux de guérison bactériologique, et augmente les performances de reproduction comparée à une antibiothérapie seule. La flunixin méglumine lorsqu'utilisée dans le traitement des mammites cliniques aiguës ne présente pas d'autres effets que la réduction de la température rectale et une réduction de sensibilité à la douleur, uniquement sur les mammites peu sévères.

De manière générale, la revue de PETERSSON-WOLFE et al. montre l'intérêt de l'utilisation des AINS en cas de mammites cliniques d'intensité faible à modérée, sur le taux de guérison, la reprise de la production et le confort de l'animal.

SMULSKI et al., en 2020 ont étudié l'intérêt des traitements adjuvants – comprenant les AINS- lors de mammites sur l'efficacité du traitement et l'indice de fertilité. Le groupe contrôle n'ayant reçu qu'un traitement antibiotique par voie intramammaire est celui qui a eu le moins d'efficacité, le groupe ayant reçu un traitement antibiotique associé à un antioxydant est celui qui a été le plus efficace. Cela indique que l'ajout d'un traitement adjuvant favorise la réussite du traitement. Cependant l'AINS ne semble pas le traitement adjuvant le plus efficace par rapport à l'antioxydant.

En conclusion, les AINS par voie systémique sont les anti-inflammatoires les plus indiqués lors de mammites puisqu'ils favorisent l'efficacité du traitement, et limitent les pertes de productions. Cependant, ils pourraient ne pas être le traitement adjuvant le plus indiqué comparé aux antioxydants.

c) Comparaison avec les résultats du questionnaire

Les AINS sont les anti-inflammatoires les plus utilisés en France lors de mammites. Ce résultat est en accord avec les études portant sur l'utilisation des AINS lors de mammites par les vétérinaires européens. EN effet, WILM et al., en 2020 et WALLER et al., en 2016 ont étudié la pratique des vétérinaires respectivement danois et suédois en matière de traitement mammitaire à l'aide d'un questionnaire et ont également montré que la majorité des vétérinaires utilisent un AINS lors de mammites.



Figure 11 Résultat du questionnaire concernant l'utilisation d'AIS et d'AINS lors de mammitaire

2. Arthrite septique

a) Présentation

Les boiteries sont les secondes affections majeures des bovins après les mammites. Elles font partie des principaux motifs de réformes (BOOTH et al., 2004) et entraînent des pertes de productions pour les vaches laitières (WARNICK et al., 2001). Les boiteries ont pour motif principal une affection des onglons, mais elles sont parfois dues à des infections articulaires, ou arthrites septiques. Les arthrites septiques peuvent se développer soit par suite d'une dissémination d'un agent pathogène par voie sanguine (polyarthrite sur les veaux ayant de problèmes de nombril, infection à *Mycoplasma bovis* ou *Histophilus somni*) soit par suite d'une plaie en regard de l'articulation concernée. (DESROCHERS et FRANCOZ, 2014)

Les agents pathogènes à l'origine des arthrites septiques sont le plus souvent des bactéries. *Trueperella pyogenes* est l'agent isolé le plus fréquemment, suivi par les *Streptococci*, *Enterobacteriaceae* et *Staphylococci*. (FRANCOZ et al., 2002) Lors d'une arthrite septique, les bactéries entraînent une réaction inflammatoire au sein de l'articulation. Les neutrophiles impliqués dans la réaction inflammatoire libèrent des radicaux libres. Ces radicaux libres vont être aussi destructeurs que la présence des bactéries en elle-même sur le tissu synovial de l'articulation. Les métalloprotéinases sécrétées lors de la réponse inflammatoire vont réduire la production de protéoglycane, ce qui fragilise le cartilage en réduisant ses capacités de compressions. De plus, la fibrine sécrétée réduit les échanges entre les membranes et le liquide synovial, et donc la diffusion d'antibiotiques. Ainsi, la réaction inflammatoire au sein de l'articulation lors d'arthrite septique est délétère. (DESROCHERS et FRANCOZ, 2014)

Les arthrites septiques se manifestent le plus souvent par une boiterie avec suppression d'appui de l'animal, accompagnée des signes de l'inflammation sur l'articulation concernée (distention, chaleur) et sont particulièrement douloureuses. On pourra observer ou non une plaie en regard, qui indiquerait le point d'entrée de l'agent pathogène. Une méthode de diagnostic plus précise des arthrites septiques peut également être effectuée par analyse du liquide synovial, culture du liquide synovial, radiographie ou échographie. (DESROCHERS et FRANCOZ, 2014) (RHODE et al., 2000)

b) *Recommandation d'utilisation des AIS et AINS*

Les arthrites septiques peuvent concerner différentes articulations des bovins. Lorsqu'elle survient sur l'articulation phalangienne distale, l'affection est le plus souvent traitée par chirurgie. L'intérêt de l'utilisation des AIS et AINS dans les chirurgies sera discuté dans la partie III.D.

Le traitement médical des arthrites septiques comprend 3 points principaux : une antibiothérapie adaptée, des lavages articulaires lorsque nécessaires, et l'utilisation d'AINS. (DESROCHERS et FRANCOZ, 2014) Pourtant, aucun produit anti-inflammatoire ne possède une indication précise pour les arthrites septiques ou infections articulaires. (tableaux 4 et 5)

Comme vu précédemment, les arthrites septiques s'accompagnent d'une réaction inflammatoire au sein de l'articulation et d'une douleur importante. Aucune étude ne s'est vraiment intéressée au contrôle de la réaction inflammatoire par les AINS ou AIS sur les arthrites septiques. Le recours au lavage articulaire est ce qui permet de limiter la présence de fibrine dans l'articulation lors d'arthrites sévères.

Cependant, de nombreuses études s'intéressent à la douleur lors d'arthrite ou de boiteries sur les bovins. (COETZEE et al., 2017) Le sodium salicylate par voie intra-veineuse n'a pas montré d'efficacité dans le contrôle de la douleur lors d'arthrite induite. (KOTSCHWAR et al., 2009). Les AINS ayant montré un effet analgésique sur un modèle d'arthrite induite sur bovins sont le kétoprofène par voie intra-musculaire (WHAY et al., 2009), le méloxicam par voie orale (WARNER et al., 2021) la flunixin par voie intra-veineuse (SCHULZ et al., 2011) (WARNER et al., 2021) ainsi que par voie transdermale (KLEINHENZ et al., 2019). L'acide tolfénamique a été étudié par LAVEN et al. en 2008 dans le traitement des boiteries dues principalement à des affections des onglons. Ils ont montré une efficacité de l'acide tolfénamique à limiter la douleur sur le court terme mais non sur le long terme.

Concernant les AIS, on ne retrouve pas d'étude sur leur utilisation en cas d'arthrites septiques sur les bovins. Cependant, on peut faire une analogie avec les chevaux, sur lesquels les arthrites septiques sont beaucoup étudiées. Les corticostéroïdes sont utilisés par voie intra-articulaires après lavages de l'articulation. Cette utilisation est cependant controversée, puisque l'effet anti-inflammatoire des AIS s'accompagne également d'effet délétère sur les chondrocytes. Cet effet délétère est retrouvé lors d'utilisation de méthylprednisolone qui est le seul produit injecté en intra-articulaire sur les chevaux possédant une AMM bovine. (McILWRAITH, 2010)

En conclusion, les AINS sont utilisés sur les arthrites septiques principalement pour leur effet analgésique.

c) Comparaison avec les résultats du questionnaire

On remarque une utilisation majoritaire des AINS lors d'arthrite septiques. Cependant, on note également un nombre non négligeable de vétérinaire qui utilisent des AIS (14 sur 33) seul ou en association avec un AINS. On suppose que leur utilisation s'appuie sur une meilleure efficacité de traitement par AIS ou une meilleure analgésie. On ne peut que regretter le manque d'articles concernant l'utilisation des AIS qui ne permet pas de statuer sur le bénéfice/risque de leur utilisation. (Figure 15)



Figure 12 Utilisation des AIS et AINS en cas d'arthrite septique selon les réponses du questionnaire

3. Mérites

a) Présentation

Les infections génitales les plus courantes des bovins sont avant tout les mérites. D'après l'étude de l'INRA menée par FAYE et al. en 1994, les mérites représentent le quatrième trouble le plus fréquent des bovins laitiers. Et ceci derrière les mammites, les boiteries et la non-délivrance.

Une métrite correspond à une inflammation de l'utérus impliquant l'endomètre et la musculature. Une endométrite correspond à une inflammation de l'endomètre uniquement. Elles sont souvent dues à des infections survenant en *post-partum*, les dystocies et rétention placentaire étant des facteurs de risques majeurs. Les agents les plus incriminés sont les bactéries, notamment *Arcanobacterium pyogenes*, *Escherichia coli*, *Streptococci*, *Staphylococci*, *Fusobacterium necrophorum* et *Bacteroides melaninogenicus*. Les mérites et endométrites sont les causes principales d'infertilités en *post-partum*.

Lors de mérites, l'utérus est rempli d'un contenu rouge-brun malodorant contenant des tissus nécrotiques et putréfiés. 40% des animaux développent une métrite dans les 14 jours suivant le vêlage. Aussi, on ne considère la métrite en tant qu'affection que si elle persiste 3 semaines ou plus après le vêlage, avec des écoulements purulents. 10 à 15% des bovins laitiers seraient ainsi affectés par une métrite au Canada et Etats-Unis. Rappelons que la prévalence des mérites en France selon FAYE et al. est de l'ordre de 8%. (DEORI et PHOOKAN, 2015).

Les signes cliniques associés à la métrite sont à la fois locaux et généraux. Une toxémie, septicémie et de l'hyperthermie sont possibles. De la dysorexie voire anorexie, de la déshydratation, ainsi que de l'abattement sont également rapportés. L'utérus en lui-même est rempli d'un contenu muco-purulent, et des pertes sont souvent observées.

b) Recommandation selon l'utilisation des AIS et AINS

Les mérites sont souvent traitées par une antibiothérapie par voie intra-utérine ou générale. Les traitements adjuvants comprennent de la fluidothérapie lorsque nécessaire ainsi que la prescription d'anti-inflammatoire.

La prednisolone ainsi que la dexaméthasone présentent toutes les deux une indication en cas d'infection génitales, mais les produits contenant cette indication contiennent également des molécules antibiotiques (tableaux 4 et 5). Rappelons que dans le contexte de l'antibiorésistance, ce sont avant tout le choix des molécules antibiotiques qui guideront le choix du produit. On ne retrouve que trois produits contenant les mêmes molécules antibiotiques (Benzylpénicilline et Dihydrostreptomycine) mais un AIS différent (Hista Biosone ND, Pen-Hista-Strep ND : dexaméthasone, Histacline ND : prednisolone). La littérature scientifique ne rapporte aucune étude concernant l'utilisation d'un AIS lors de mérites sur les bovins. On ne peut donc pas conclure sur l'intérêt de leur utilisation pour cette affection.

DRILLICH et al. en 2007 ont étudié l'intérêt d'un traitement à la flunixin méglumine en complément d'une antibiothérapie lors de métrite. Ils n'ont pas trouvé de différence entre le groupe traité uniquement par antibiothérapie et le groupe traité par antibiothérapie et flunixin méglumine concernant la prévalence de métrite chronique, la production laitière et les performances de reproduction. Ils en ont ainsi conclu que l'ajout de flunixin n'apporte pas de bénéfice au traitement antibiotique en cas de métrite.

LOMB et al. en 2018 ont également étudié l'intérêt de l'ajout d'un traitement au méloxicam en complément d'une antibiothérapie lors de métrite sur le comportement de la vache. Ils n'ont pas trouvé de différence significative entre le groupe traité au méloxicam et le groupe contrôle.

AMIRIDIS et al., en 2001, ont également étudié l'intérêt de l'ajout d'un traitement à la flunixin méglumine en complément d'une antibiothérapie lors de métrites. Ils ont observé une amélioration clinique plus rapide sur le groupe traité à la flunixin, une involution utérine plus rapide également ainsi qu'un meilleur retour en œstrus. Cependant, les animaux impliqués dans leur étude étaient atteints plus sévèrement par la métrite et présentaient déjà des signes d'endotoxémie et de déshydratation comparés aux animaux impliqués dans les études de DRILLICH et al. et POHL et al. . En effet, les animaux recrutés dans ces études ne présentaient que de l'écoulement vaginal associé à de l'hyperthermie. On peut donc supposer que l'ajout d'un traitement à la flunixin méglumine en complément d'une antibiothérapie lors de métrite n'apporte une plus-value que lors d'atteinte sévère de l'état général secondaire à la métrite.

POHL et al. en 2016, ont comparé le traitement au kétoprofène et ceftiofur des métrites. Les animaux présentant une métrite en post-vêlage étaient ainsi séparés en deux groupes, le premier traité au kétoprofène et le second au ceftiofur. S'il était détecté de l'hyperthermie supérieur à 39.5°C entre les jours 4 et 7 de l'étude, un traitement supplémentaire au ceftiofur était mis en place pour les deux groupes. Le groupe traité initialement au kétoprofène a significativement plus nécessité un traitement supplémentaire au ceftiofur que le groupe initialement traité au ceftiofur. Cependant, ce groupe a nécessité des moins hautes doses de traitement au ceftiofur sur la globalité de l'étude. De plus, il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes concernant la production de lait, le pourcentage de réussite en première insémination, et le jour médian de gestation. On en déduit qu'un traitement initial au kétoprofène permettrait de limiter l'utilisation d'antibiotique. On regrette cependant l'absence d'un groupe contrôle pour justifier de l'effet du kétoprofène par rapport à celui d'un placebo.

En conclusion, les AINS présentent un intérêt en tant que premier traitement afin de limiter le nombre de traitement antibiotiques, et en cas de métrites avec répercussions sévère sur l'état général. L'intérêt des AIS en cas de métrite n'a pas pu être évalué.

c) Comparaison avec les résultats du questionnaire

Concernant la pratique en France, on observe que la majorité des vétérinaires prescrivent un AINS lors d'infection génitale (Figure 14). Dans la pratique, la majorité des métrites sont diagnostiquées lors des suivis de reproduction mensuels. Le diagnostic s'effectue ainsi sur des animaux présentant des pertes vaginales accompagnées de peu de signes cliniques généraux. On note ainsi un biais dans l'interprétation des réponses du questionnaire puisqu'on ne sait pas si l'AINS est utilisé seul (comme le suggère l'étude de POHL et al.) ou directement en complément d'une antibiothérapie.



Figure 13 Résultat du questionnaire concernant l'utilisation d'AIS et d'AINS lors d'infection génitale.

4. Infection respiratoire

a) Pathogénèse et incidence

Les infections respiratoires regroupent un grand nombre d'agents pathogènes dans le complexe des maladies respiratoires des bovins. Elles impliquent un grand nombre de virus (Virus respiratoire syncytial bovin, herpes virus bovin type 1, coronavirus bovin, parainfluenza-3 bovin, adénovirus bovin type 3, virus de la diarrhée virale bovine) et de bactéries (*Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni* sont les plus représentées).

Les maladies respiratoires des bovins sont souvent rencontrées à la faveur d'un stress (allotement, transport, changement de conduite d'élevage ou de conditions météorologiques brutales) qui va entraîner une baisse des défenses immunitaires de l'hôte. On observe une première phase virale avec des températures élevées et une toux sèche accompagnée de crépitements respiratoires. Puis, on observe une seconde phase bactérienne de bronchopneumonie, avec une hyperthermie moins marquée et une toux grasse. On perçoit une augmentation des bruits respiratoires à l'auscultation.

On distingue différentes catégories d'animaux particulièrement susceptibles aux maladies respiratoires chez les bovins en France : les veaux allaitants et laitiers âgés de 7 à 150 jours, ainsi que les veaux allaitants et laitiers étant transportés en ateliers d'engraissement âgés de 250 à 290 jours. Ces derniers déclarent une maladie respiratoire dans les 40 jours suivant leur introduction. L'incidence des maladies respiratoires dans ces catégories varie de 15 à 27 % en France (DELABOUGLISE et al., 2019). L'incidence cumulée sur l'ensemble des bovins en France est de 10% (GAY et BARNOUIN, 2009)

b) *Recommandation de traitement concernant les anti-inflammatoires*

Toutes les molécules anti-inflammatoires autorisées sur les bovins disposent d'une indication pour le traitement des infections respiratoires, dans au moins un de leur produit avec AMM. (Tableaux 4 et 5)

De nombreuses études ont été réalisées sur l'utilisation des AINS sur le complexe des maladies respiratoires des bovins.

Les études portant sur les AIS s'accordent pour dire que leur utilisation est contre-indiquée en cas de maladie respiratoire chez les bovins. FAJT et LECHTENBERG en 1998 faisaient déjà état des résultats controversés des études portant sur l'utilisation des corticostéroïdes en cas de maladie respiratoire. En 1999, BEDNAREK et al. ont comparés l'effet de l'injection, en complément d'une antibiothérapie, d'un AIS (fluméthasone) et d'un AINS (méloxicam). Ils ont remarqué une baisse significative du pourcentage de cellules capables de phagocytose, de la migration des neutrophiles, de la production de gamma globuline, ainsi qu'une inhibition de l'immunité cellulaire dans le groupe ayant reçu une seule injection de fluméthasone comparé au groupe contrôle et à celui ayant reçu du méloxicam, ce qui témoigne probablement d'un effet immunosuppresseur présent même lors d'une unique injection. De plus, le groupe ayant reçu l'injection d'AIS et le groupe contrôle ont présentés tous deux des lésions pulmonaires semblables avec une inflammation interstitielle et purulente, alors que le groupe ayant reçu des AINS n'a présenté qu'un épaissement du septum alvéolaire et une infiltration lymphoïde des tissus. Ils en ont ainsi déduit que l'utilisation des AIS ne permettait pas de prévenir le passage à la phase d'infection bactérienne. Les AINS au contraire semblent limiter les surinfections. Cette hypothèse a été confirmée par HODGSON et al. en 2005 qui ont rapporté que les glucocorticoïdes lorsque naturellement sécrétés lors d'épisodes inflammatoires liés au stress réduisaient la réponse inflammatoire lors d'infection virale et augmentaient la possibilité de développer une surinfection bactérienne.

Cependant, l'utilisation d'AIS en cas d'infection bactérienne avérée n'a pas été étudiée. En effet, comme vu précédemment, le complexe des maladies respiratoires se déroulent en deux temps. Un premier temps d'infection virale, puis un second d'infection bactérienne. L'effet immunosuppresseur de l'AIS favorise le passage de la phase virale à la phase bactérienne. Mais, l'effet décongestionnant et le bénéfice des AIS n'a pas été étudié en cas de phase bactérienne déjà avérée. Ainsi, on ne peut pas recommander l'utilisation d'AIS en cas d'infection respiratoire virale débutante. Mais on ne peut pas statuer sur le bénéfice ou risque de leur utilisation en cas d'infection respiratoire bactérienne avancée.

Les études portant sur l'utilisation des AINS lors d'infections pulmonaires tendent à prouver une réduction de l'hyperthermie rapide. Ils seraient également à l'origine de moins de lésions pulmonaires en autopsie si utilisés en complément d'une antibiothérapie. Cependant, leur utilisation ne semble pas influencer sur les probabilités de guérison ni diminuer le risque de rechute. (ELITOK et ELITOK, 2004) (BEDNAREK et al., 2013) (LOCKWOOD et al., 2013) Ainsi, dans l'article de synthèse sur l'utilisation des AINS en complément d'une antibiothérapie de FRANCOZ et al. datant de 2012, leurs comparaisons des différentes études ne leur a pas permis d'attester d'un véritable bénéfice sur le long terme de l'utilisation des AINS. WILSON et al. en 2015 ont même conclut que l'utilisation d'un AINS (la flunixin méglumine dans leur article) en complément d'une antibiothérapie permettait de résoudre l'hyperthermie dans les heures suivant l'injection mais elle ne permettait pas d'améliorer l'état clinique des animaux par rapport au groupe témoin. Au contraire, les veaux du groupe traités avec de la flunixin en complément de l'antibiothérapie donnaient de moins bonne performance sur le long terme que les veaux du groupe témoin.

L'utilisation des AINS a également été étudiée comme unique traitement, sans prescription d'une antibiothérapie associée, dans les cas de suspicion de maladies respiratoires précoces. Les maladies respiratoires précoces sont décelées uniquement grâce à de l'hyperthermie sur des animaux à risque de maladie respiratoire, à condition que l'hyperthermie ne puisse être expliquée par une autre cause. MAHENDRAN et al. en 2017 montré que les veaux traités précocement avec un AINS ont 5 fois plus de rechute que ceux traités avec un antibiotique (la gamithromycine). Cependant, l'utilisation d'un AINS seul a permis d'observer 25% de guérison sur le lot, soit autant d'antibiotique économiser. MAHENDRAN en 2020 a étudié justement cette utilisation précoce des antibiotiques lors d'hyperthermie en comparaison avec les modifications pulmonaires visibles par échographie. L'étude a montré que l'utilisation d'AINS seul ne permettait pas d'amélioration visible échographiquement des lésions pulmonaires. De plus, le lot de veaux traités uniquement avec un AINS avait plus de chance de rechute lors de la période de pré-sevrage. Ainsi, l'utilisation d'un AINS seul dans le cadre d'une maladie respiratoire diagnostiquée précocement est une bonne alternative à l'utilisation des antibiotiques mais elle ne peut se passer d'un suivi régulier et de l'ajout d'un antibiotique dans les jours suivants si nécessaire.

On peut ainsi conclure que les AIS sont contre-indiqués sur les maladies respiratoires virales débutantes. On a vu également que l'utilisation des AINS est intéressante sur les maladies respiratoires débutantes, afin de limiter l'utilisation des antibiotiques.

c) Comparaison avec les résultats du questionnaire

Une majorité de vétérinaires prescrit soit des AINS soit une association d'AIS et d'AINS lors d'infection respiratoire chez les bovins. (Figure 12) On regrette cependant que le questionnaire ne mette pas en avant le stade d'infection et la gravité des signes cliniques. Ne sachant pas ces informations, il n'est pas possible de comparer les réponses du questionnaire avec les recommandations d'utilisation des AIS et AINS.



Figure 14 : Résultat du questionnaire concernant l'utilisation d'AIS et d'AINS lors d'infection respiratoire

L'association d'AIS et d'AINS est contre-indiquée étant donné la toxicité de ces deux familles d'anti-inflammatoires sur le système digestif, qui prédispose les animaux aux risques d'ulcères. Cependant, on remarque qu'en pratique elle est couramment utilisée sur les bovins. On peut supposer que leur utilisation en association n'a donné que peu de complications digestives sur les bovins adultes, mais une étude approfondie sur le sujet serait nécessaire pour déterminer la balance bénéfique/risque.

5. Infection digestive

a) Présentation

Comme pour les infections respiratoires, il existe de nombreux virus, bactéries et parasites induisant des infections digestives chez les bovins. Pour les veaux on retrouvera principalement les *E. coli*, cryptosporidies, rotavirus, coronavirus, giardiose ou coccidiose. Pour les bovins adultes, on retrouvera les coronavirus, salmonelles, l'agent responsable de la paratuberculose, nématodirose, clostridiose et le virus de la diarrhée virale bovine principalement.

Ces infections se manifestent par de la diarrhée plus ou moins profuse, pouvant entraîner une déshydratation et de l'abattement avec une hypo ou anorexie, le plus souvent accompagnée d'hyperthermie marquée lors d'atteinte virale.

b) Recommandation de traitement concernant les AIS et AINS

Les traitements des infections digestives sont en premier lieu des traitements de soutien avant la mise en place de l'identification et du traitement causal (antibiotique, antiparasitaire...). Concernant les AIS et AINS, rappelons qu'ils possèdent tous deux une toxicité digestive et sont ulcérogènes. Cependant, on retrouve des études faisant part de l'utilisation d'AINS en cas d'infection digestives.

La dexaméthasone est présente dans 3 produits disposant d'une indication pour les infections digestives. Dans ces 3 produits, elle est associée à la colistine et l'ampicilline. (AMPIDEXALONE ND, MULTIBIO ND et SODIBIO ND). Le méloxicam est présent en tant que seul principe actif dans de nombreux produits disposant d'une indication pour le traitement symptomatique des diarrhées. (tableaux 4 et 5) Ce sont les deux seuls anti-inflammatoires disposants d'une AMM pour infection digestive.

Barnett et al. en 2003 ont étudiés l'intérêt de l'utilisation d'un AINS (la flunixine méglumine) comme traitement adjuvant lors de diarrhée sur les veaux. Ils en ont conclu qu'une injection de flunixine méglumine n'est indiquée que lors de découverte d'une entéropathie grave. Est qualifiée d'entéropathie grave la présence d'hémorragie associée à la diarrhée. Les veaux ayant reçu de la flunixine et ayant présenté une diarrhée non hémorragique n'ont pas montré de différence par rapport au groupe contrôle.

TODD et al. en 2010 ont étudié l'intérêt du méloxicam dans le traitement des diarrhées néonatales. Ils ont observé que le groupe de veaux ayant reçu une injection sous-cutanée de méloxicam avait un meilleur appétit et de meilleures performances comparé au groupe contrôle. Ils supportent ainsi l'utilisation de méloxicam en cas de diarrhée néonatale.

LAVEN en 2020 recommande l'utilisation de méloxicam dans le traitement des diarrhées sévères d'origine bactériennes (coliformes) de veaux en complément d'une fluidothérapie intraveineuse.

Lors d'épidémies de coronavirus, on retrouve dans les études de cas l'utilisation d'AINS pour leurs effets antipyrétiques et analgésiques (ABUELO et PEREZ-SANTOS, 2016). Dans les revues sur le diagnostic et traitement des entérites chez les bovins juvéniles et adultes, l'utilisation des AINS est conseillée en cas d'hyperthermie mais uniquement sur des patients correctement hydratés, du fait de leur effet toxique sur les reins. (CHIGERWE et HELLER, 2018) (HELLER et CHIGERWE, 2018)

On en conclut donc que les AINS sont majoritairement recommandés en cas d'infections digestives chez les bovins, en complément d'une fluidothérapie adaptée lors de déshydratation.

c) Comparaison avec les résultats du questionnaire

Comme indiqué à la Figure 14, une majorité de vétérinaires utilisent des AINS en cas d'infections digestive (27), 3 prescrivent un anti-inflammatoire stéroïdien, et 2 ne prescrivent jamais d'anti-inflammatoire sur cette pathologie. Globalement ces réponses sont en accord avec les données bibliographiques disponibles.



Figure 15 : Résultat du questionnaire concernant l'utilisation des AIS et AINS en cas d'infection digestive

6. Infection généralisée

a) Présentation

Deux sortes d'infections généralisées sont principalement présentes chez les bovins : la septicémie et le choc endotoxinique. La septicémie correspond à une dissémination de l'agent pathogène par le sang. Le choc endotoxinique correspond à la dissémination dans le sang d'endotoxines bactériennes produites par des bactéries à GRAM négatif. La septicémie est surtout présente chez les veaux nouveau-nés à la suite d'une diarrhée. Le choc endotoxinique implique surtout les bovins adultes et peut survenir à la suite de toute infection par une bactérie à GRAM négative, la mammites colibacillaire étant l'exemple le plus représentatif. (SHINOZUKA et al., 2009)

La septicémie et le choc endotoxinique sont des infections généralisées graves. La présence d'agent pathogène ou d'endotoxines dans le sang stimule une réponse inflammatoire généralisée, qui est la source des signes cliniques observés. On notera ainsi une augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire, une diminution du nombre de contractions ruminales pouvant aller jusqu'à la stase, ainsi qu'une hyperthermie. (ANDERSON, 2003) Dans les cas de choc septiques, une hypotension et hypoperfusion sont également observées. (FECTEAU et al., 2009)

b) *Recommandation de traitement concernant les AIS et AINS*

Le traitement des septicémies et chocs endotoxiniques s'appuie sur le contrôle de l'infection, la modulation de la réponse inflammatoire ainsi que le soutien de l'animal durant la phase critique. (FECTEAU et al., 2009) (NABI et al., 2013)

Les anti-inflammatoires possédant une AMM pour « infection généralisée » sont la dexaméthasone et la prednisolone, en association avec des antibiotiques. Rappelons que l'acide acétylsalicylique possède également une indication pour les « affections fébriles ». Cependant, la plupart des cliniciens choisissent d'utiliser un AINS, et plus particulièrement la flunixin, pour le traitement de ces affections. (FECTEAU et al., 2009) La flunixin est en effet réputée comme ayant une meilleure action endotoxique par rapport aux autres AINS. Cependant, on ne trouve pas d'étude décrivant cette action endotoxique particulière de la flunixin ou la comparant à un autre AINS.

Il existe peu d'études récentes se portant directement sur le choc endotoxique et sur la septicémie. On ne peut donc que se rapprocher des études traitant la source des chocs endotoxiniques et septicémies. Cela revient à se reporter principalement aux analyses des parties III.C.1 et III.C.5 portant respectivement sur le traitement des mammites et des diarrhées. Il en avait été conclu que l'utilisation d'un AINS était recommandé sur ces affections.

En 1987, MARGOLIS et al. ont évalué l'efficacité de la dexaméthasone et de la flunixin méglumine, seul et en combinaison, lors de l'induction d'un choc endotoxique sur des veaux. La combinaison de flunixin méglumine et dexaméthasone s'est avérée le traitement le plus efficace à court et long terme sur le choc endotoxique. Ils n'ont pas noté sur ces veaux d'effets secondaires digestifs liés à cette association. Cependant, en 2009 une étude de GHUMAN et SINGH sur l'induction choc endotoxique sur des veaux traités avec une solution hypertonique, une injection de dexaméthasone et une injection de flunixin méglumine n'a pas montré d'amélioration notable sur le profil biochimique.

Conclure sur les recommandations en matière d'utilisation des AINS et AIS est difficile au vu du faible nombre d'études. L'utilisation d'un AINS combinée à un AIS semble être le traitement le plus favorable. Il faut noter le faible nombres d'études concernant cette utilisation.

c) *Comparaison avec les résultats du questionnaire*



Figure 16 Résultat du questionnaire concernant l'utilisation des AIS et AINS en cas d'infections généralisées

On observe que ce sont toujours les AINS qui sont le plus utilisés sur les infections généralisées. (Figure 16) Cependant, un nombre plus important de vétérinaires rapportent également utiliser des AIS seul ou en association comparé aux parties portant uniquement sur le traitement des mammites et diarrhées. On en déduit que lors d'infection compliquée d'une septicémie ou endotoxémie, les vétérinaires trouvent un intérêt à l'utilisation d'un AIS dans la pratique.

D. Chirurgie

a) *Importance de la prise en compte de la douleur*

Aujourd'hui, le bien-être animal est toujours plus mis en avant et pris en compte. De nombreuses études portent sur l'analyse du bien-être animal et sur les conditions nécessaires pour l'obtenir. L'absence de maladie ou douleur est un critère repris dans toutes les grilles évaluant la qualité du bien-être animal. Or, les chirurgies sont par leur nature source de douleur. Aussi le vétérinaire doit tenir compte de cette douleur et mettre en place une analgésie adaptée. L'arsenal thérapeutique du vétérinaire rural est cependant très restreint en matière d'analgésie. Il dispose des α_2 -agoniste, de la lurocaïne et de la kétamine, ainsi que des anti-inflammatoires. (LEVIONNOIS, 2008)

b) *Cicatrisation et action anti-inflammatoire*

La cicatrisation est un processus se déroulant en 4 étapes : une phase de coagulation et hémostase, une phase inflammatoire, une phase proliférative et phase de remodelage. La phase inflammatoire va permettre l'élimination des bactéries, corps étrangers et tissus endommagés par les neutrophiles et macrophages. Elle correspond à l'étape de détersion. Elle induit également la production des composants de la matrices extracellulaires et initie la phase proliférative. La phase proliférative est caractérisée par la migration des fibroblastes sur la matrice extracellulaire, ainsi que la production de collagène, et de vaisseaux sanguins. Elle se caractérise par un tissu de granulation. On retrouve ensuite une phase d'épithélialisation avec production de tissus dermique puis un remodelage par le collagène. (VELNAR et al., 2009)

Les AINS, en inhibant la production de PGE2, inhibent un message nociceptif. Cependant la PGE2 est impliquée dans la phase inflammatoire ainsi que la phase proliférative de la cicatrisation. En effet, elle va induire le recrutement des neutrophiles et macrophages, essentiels pour la déterision. Elle est également impliquée dans la constitution de la matrice extracellulaire, le recrutement des fibroblastes, et l'angiogenèse. L'utilisation d'un AINS peut donc entraîner un retard de cicatrisation. Cependant, les études portant sur la cicatrisation des rats ont montré que l'utilisation d'un AINS n'avait pas d'impact sur la cicatrisation d'une plaie aigue sur le court terme. Son utilisation est seulement contre-indiquée en cas de plaie chronique (ANDERSEN et HAMM, 2012). MINTLINE et al. ont étudié en 2014 l'effet de la flunixin sur la cicatrisation lors de castration de veaux. Des doses de 1.1mg/kg de flunixin méglumine ont été injecté juste avant la castration. Ils n'ont pas observé de différences significatives sur le processus et le temps de cicatrisation entre les veaux ayant reçu de la flunixin et le groupe contrôle.

Les AIS, comme vu dans la partie I, ont un effet anti-inflammatoire qui s'appuie également sur l'inhibition de la production de PGE2. Ils auront donc le même effet sur la cicatrisation que les AINS. Cependant, les AIS ont un effet immunosuppresseur en plus de leur effet anti-inflammatoire. (ANDERSON et HAMM, 2012) Sachant que leur effet analgésique n'est pas supérieur à celui des AINS, l'utilisation d'un AINS sera préférable à celui d'un AIS lors de chirurgies.

c) Recommandations d'utilisation des anti-inflammatoires

Toute opération chirurgicale induit un traumatisme et donc une douleur. Les plaies chirurgicales étant des plaies aiguës, l'utilisation d'un AINS n'impactera que peu le processus de cicatrisation. Ainsi, les AINS sont recommandés pour toute opération chirurgicale, en association avec un protocole d'anesthésie et analgésie adaptée. L'injection de l'AINS est préférable dans le temps de préparation de la chirurgie afin d'obtenir une meilleure analgésie et péri- et post-chirurgie. (LEVIONNOIS, 2008)

WAGNER et al., en 2021, ont analysé les différentes études portant sur l'action analgésique des AINS lors de castration et écornage de veaux. Ils ont sélectionné les études utilisant le méloxicam, la flunixin, et l'aspirine. 44 études ont été analysés. La majorité des études rapporte une amélioration du confort de l'animal. Les paramètres évalués varient d'une étude à l'autre. Ceux qui sont les plus représentés restent la température et la fréquence cardiaque, tous deux étant globalement diminués lors d'utilisation d'AINS. Cependant la conclusion de l'analyse reste mitigée. Ils décrivent l'absence d'un test standardisé pour évaluer de façon répétable l'analgésie chez les bovins, ainsi que la faible quantité d'animaux impliqués dans les études.

Des études ont montré une meilleure gestion de la douleur lors d'utilisation de kétoprofène sur les chirurgies digestives (NEWBY et al., 2014) (NEWBY et al., 2013). Au contraire, l'étude de FRONDELIUS et al. de 2018 ne montre pas de différence significative sur la fréquence cardiaque entre les groupes contrôles et ceux traités au kétoprofène.

Le méloxicam est lui également conseillé en cas de chirurgie digestive (NEWBY et al, 2013) et d'ovariectomie (LAUDER et al, 2020) . Il est le seul anti-inflammatoire à disposer d'une indication pour la gestion de la douleur post-opératoire lors d'écornage des veaux (tableaux 4 et 5).

Sur les césariennes, l'étude de LYONS et al. de 2013 rapporte une baisse de fertilité lors d'utilisation de flunixin méglumine. Ils associent cette baisse de fertilité à une moins bonne involution utérine liée à la plus faible concentration en PGF2a. Ils conseillent néanmoins l'utilisation d'AINS lors de césarienne pour des raisons de bien-être animal.

En conclusion, de nombreuses études se sont portées sur l'utilisation des AINS lors de chirurgies chez les bovins. Toutes les études ne permettent pas de conclure à une réelle efficacité sur l'analgésie lors d'utilisation d'AINS. Leur utilisation reste cependant encouragée en tant que témoignage de la prise en compte du bien-être animal.

d) Comparaison avec les résultats du questionnaire

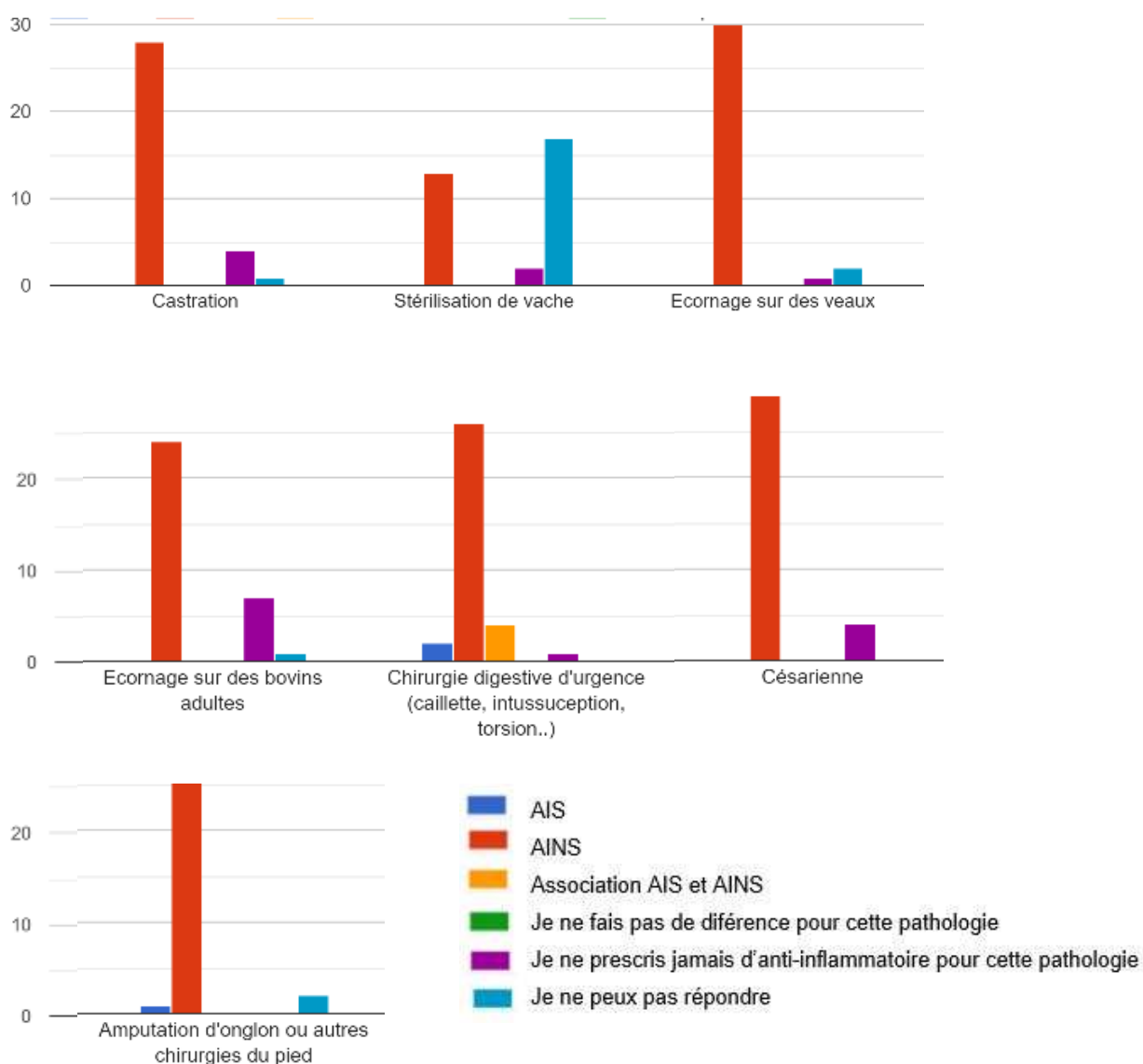


Figure 17 Utilisation des AIS et AINS sur les chirurgies digestives à partir du questionnaire

Les vétérinaires sont une majorité à utiliser des AINS lors de procédures chirurgicales sur bovins. (Figure 17) On observe cependant une minorité qui ne prescrit aucun anti-inflammatoire lors de chirurgies. Certains vétérinaires décrivent utiliser des AIS uniquement lors de chirurgie digestive. Or, on ne trouve pas d'articles justifiant l'utilisation d'AIS sur ces chirurgies.

Des études ont été réalisées au Etats-Unis (FAJT et al., 2011) et au Canada (HEWSON et al., 2007) sur l'utilisation d'analgésique lors de chirurgies sur les bovins. Elles comportaient une première partie sur la perception de la douleur et une seconde sur l'utilisation des analgésiques en fonction des différentes chirurgies. Toutes deux ont montré que les vétérinaires ayant tendance à estimer un seuil de douleur élevé lors de chirurgies avaient tendance à prescrire plus d'analgésiques. Ils décrivent également le faible nombre d'analgésiques dont l'utilisation est approuvée sur les bovins.

CONCLUSION

Après avoir dressé un état des lieux des connaissances concernant le mécanisme général de la réaction inflammatoire et le mode d'action des deux principales familles d'anti-inflammatoires, nous avons mis en évidence les nombreuses autres actions systémiques de ces molécules, qu'il s'agisse des AINS ou des AIS. A l'issue de cette partie, les particularités d'usage de chacune de ces deux sous familles est mise en évidence.

Les vétérinaires praticiens exerçant en médecine bovine ont à leur disposition un arsenal thérapeutique limité. Les molécules disponibles se limitent à celles disposant d'un temps d'attente défini pour le lait et la viande.

Afin de confronter la pratique aux données de la littérature concernant le choix d'un anti-inflammatoire, un questionnaire a été construit et adressé aux vétérinaires exerçant en médecine bovine. Le nombre de réponses obtenu, même s'il est faible, nous a permis de mettre en évidence les grands usages en pratique des AINS et AIS.

Ces usages ont été rapprochés des études publiées disponibles par type d'affection. Ce rapprochement a permis de mettre en évidence le nombre plus ou moins important d'études portant sur l'action des anti-inflammatoires selon l'affection considérée. De plus, nous avons globalement constaté un nombre faible d'études et/ou un manque de répétabilité des études qui ne permet pas d'émettre de véritables conclusions en matière d'utilisation des anti-inflammatoires. Le recours à l'utilisation des AINS fait toutefois l'objet de nombreuses études en comparaison chez les bovins des AIS.

Il semble que l'absence d'étude ne soit pas un frein à l'usage sur le terrain des AIS compte tenu des réponses obtenues. De plus, pour quelques affections les vétérinaires utilisent une association d'AIS et d'AINS. Malgré une contre-indication à cette association, on ne trouve aucune donnée dans la littérature la justifiant.

Les attentes sociétales en matière de bien-être animal augmentent. Les consommateurs attendent du vétérinaire que la perception et la gestion de la douleur fassent partie intégrante de leur mission, en tant que garant du bien-être animal. Aussi, les anti-inflammatoires possédant un effet analgésique sont des molécules indispensables dans la prévention de la douleur et la promotion du bien-être animal.

BIBLIOGRAPHIE

Abuelo, Angel, et Marie Perez-Santos. « A winter dysentery (coronavirus infection) outbreak in a dairy herd in Galicia (northwestern Spain) — Charles Sturt University Research Output ». *Veterinary record case reports*, 2016. <https://researchoutput.csu.edu.au/en/publications/a-winter-dysentery-coronavirus-infection-outbreak-in-a-dairy-herd>.

Adams, W. M., et W. C. Wagner. « The Role of Corticoids in Parturition ». *Biology of Reproduction* 3, n° 2 (1 octobre 1970): 223-28. <https://doi.org/10.1093/biolreprod/3.2.223>.

Allen, J. G., et J. Herring. « The Induction of Parturition Using Dexamethasone ». *Australian Veterinary Journal* 52, n° 10 (octobre 1976): 442-45. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1976.tb05386.x>.

Andersen, Pia Haubro. « Bovine Endotoxicosis – Some Aspects of Relevance to Production Diseases. A Review* ». *Acta Veterinaria Scandinavica* 44, n° 1 (31 mars 2003): S141. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-44-S1-S141>.

Anderson, Kristin, et Rose L. Hamm. « Factors That Impair Wound Healing ». *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists* 4, n° 4 (1 décembre 2012): 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.jccw.2014.03.001>.

Baird, G. D. « Primary Ketosis in the High-Producing Dairy Cow: Clinical and Subclinical Disorders, Treatment, Prevention, and Outlook ». *Journal of Dairy Science* 65, n° 1 (1 janvier 1982): 1-10. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(82\)82146-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(82)82146-2).

Barnett, Staci C., William M. Sisco, Dale A. Moore, et James P. Reynolds. « Evaluation of flunixin meglumine as an adjunct treatment for diarrhea in dairy calves ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 223, n° 9 (1 novembre 2003): 1329-33. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.1329>.

Barragan, A. A., E. Hovingh, S. Bas, J. Lakritz, L. Byler, A. Ludwikowski, S. Takitch, J. Zug, et S. Hann. « Effects of Postpartum Acetylsalicylic Acid on Metabolic Status, Health, and Production in Lactating Dairy Cattle ». *Journal of Dairy Science* 103, n° 9 (1 septembre 2020): 8443-52. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17966>.

Barton, Gregory M. « A calculated response: control of inflammation by the innate immune system ». *The Journal of Clinical Investigation* 118, n° 2 (1 février 2008): 413-20. <https://doi.org/10.1172/JCI34431>.

Baschant, Ulrike, et Jan Tuckermann. « The Role of the Glucocorticoid Receptor in Inflammation and Immunity ». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Steroids: Modulators of Inflammation and Immunity, 120, n° 2 (31 mai 2010): 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.058>.

Bauman, D. E., et W. B. Currie. « Partitioning of Nutrients during Pregnancy and Lactation: A Review of Mechanisms Involving Homeostasis and Homeorhesis ». *Journal of Dairy Science* 63, n° 9 (septembre 1980): 1514-29. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(80\)83111-0](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(80)83111-0).

Bednarek, Dariusz, Lutnicki K., Katarzyna Dudek, Marczuk J., Łukasz Kurek, R. Mordak, et Stewart P.A. « The effect of the combined use of a long-acting antibiotic with NSAID on the clinical status and cellular immune response in calves affected with bovine respiratory disease ». *Cattle Practice* 21 (1 janvier 2013): 91-97.

Bednarek, Dariusz, Agnieszka Szuster-Ciesielska, Barbara Zdzisińska, Marian Kondracki, Roman Paduch, et Martyna Kandefer-Szerszeń. « The Effect of Steroidal and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Cellular Immunity of Calves with Experimentally-Induced Local Lung Inflammation ». *Veterinary Immunology and Immunopathology* 71, n° 1 (octobre 1999): 1-15. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(99\)00076-8](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(99)00076-8).

Bertoni, G., E. Trevisi, et F. Piccioli-Cappelli. « Effects of Acetyl-Salicylate Used in Post-Calving of Dairy Cows ». *Veterinary Research Communications* 28 Suppl 1 (août 2004): 217-19. <https://doi.org/10.1023/b:verc.0000045410.86004.03>.

Booth, C. J., L. D. Warnick, Y. T. Gröhn, D. O. Maizon, C. L. Guard, et D. Janssen. « Effect of Lameness on Culling in Dairy Cows ». *Journal of Dairy Science* 87, n° 12 (1 décembre 2004): 4115-22. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)73554-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)73554-7).

Borish, Larry C., et John W. Steinke. « 2. Cytokines and Chemokines ». *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 111, n° 2 (1 février 2003): S460-75. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.108>.

Bradford, B. J., K. Yuan, J. K. Farney, L. K. Mamedova, et A. J. Carpenter. « Invited Review: Inflammation during the Transition to Lactation: New Adventures with an Old Flame ». *Journal of Dairy Science* 98, n° 10 (1 octobre 2015): 6631-50. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9683>.

Broom, Leon J, et Michael H Kogut. « Inflammation: Friend or Foe for Animal Production? ». *Poultry Science* 97, n° 2 (1 février 2018): 510-14. <https://doi.org/10.3382/ps/pex314>.

Brozos, Christos, Vasia S. Mavrogianni, et George C. Fthenakis. « Treatment and Control of Peri-Parturient Metabolic Diseases: Pregnancy Toxemia, Hypocalcemia, Hypomagnesemia ». *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 27, n° 1 (1 mars 2011): 105-13. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.004>.

Caldeira, M. O., R. M. Bruckmaier, et O. Wellnitz. « Effects of Local or Systemic Administration of Meloxicam on Mammary Gland Inflammatory Responses to Lipopolysaccharide-Induced Mastitis in Dairy Cows ». *Journal of Dairy Science* 104, n° 1 (1 janvier 2021): 1039-52. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18691>.

Chigerwe, Munashe, et Meera C. Heller. « Diagnosis and Treatment of Infectious Enteritis in Adult Ruminants ». *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 34, n° 1 (mars 2018): 119-31. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.10.004>.

Chikanza, Ian C., et Ashley B. Grossman. « RECIPROCAL INTERACTIONS BETWEEN THE NEUROENDOCRINE AND IMMUNE SYSTEMS DURING INFLAMMATION ». *Rheumatic Disease Clinics of North America* 26, n° 4 (1 novembre 2000): 693-711. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70165-4](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70165-4).

Coetzee, Johann F., J. K. Shearer, Matthew L. Stock, Michael D. Kleinhenz, et Sarel R. van Amstel. « An Update on the Assessment and Management of Pain Associated with Lameness in Cattle ». *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, Lameness in Cattle, 33, n° 2 (1 juillet 2017): 389-411. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.02.009>.

Conseil national de l'ordre des vétérinaires. « Atlas démographique de la profession vétérinaire 2020 », juin 2020. <https://www.veterinaire.fr/la-profession/observatoire-national-demographique-de-la-profession-veterinaire/atlas-demographique-de-la-profession-veterinaire-2020.html>.

- Cray, Carolyn, Julia Zaias, et Norman H Altman. « Acute Phase Response in Animals: A Review ». *Comparative Medicine* 59, n° 6 (décembre 2009): 517-26.
- Cryer, B., et M. Feldman. « Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 Selectivity of Widely Used Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs ». *The American Journal of Medicine* 104, n° 5 (mai 1998): 413-21. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00091-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00091-6).
- Csilla, Tóthová, Nagy Oskar, et Gabriel Kovac. « Acute phase proteins and their use in the diagnosis of diseases in ruminants: A review ». *Veterinární medicína* 59 (2011): 163-80. <https://doi.org/10.17221/7478-VETMED>.
- Dan, Denisa, Rupert M. Bruckmaier, et Olga Wellnitz. « Ketoprofen Affects the Mammary Immune Response in Dairy Cows in Vivo and in Vitro ». *Journal of Dairy Science* 101, n° 12 (1 décembre 2018): 11321-29. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15034>.
- DeGaris, Peter J., et Ian J. Lean. « Milk Fever in Dairy Cows: A Review of Pathophysiology and Control Principles ». *The Veterinary Journal, Special Issue: Production Diseases of the Transition Cow*, 176, n° 1 (1 avril 2008): 58-69. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.029>.
- Delabouglise, Alexis, Andrew James, Jean-François Valarcher, Sara Hagglund, Didier Raboisson, et Jonathan Rushton. « Linking Disease Epidemiology and Livestock Productivity: The Case of Bovine Respiratory Disease in France ». *PLOS ONE* 12, n° 12 (5 décembre 2017): e0189090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189090>.
- Deori, S., et Arundhati Phookan. « Bovine Postpartum Metritis and Its Therapeutics: A Review ». *Indian Journal of Science and Technology* 8, n° 23 (22 septembre 2015). <https://doi.org/10.17485/ijst/2015/v8i23/52386>.
- Desrochers, André, et David Francoz. « Clinical Management of Septic Arthritis in Cattle ». *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, Bovine Orthopedics*, 30, n° 1 (1 mars 2014): 177-203. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2013.11.006>.
- Donalisio, C., R. Barbero, B. Cuniberti, C. Vercelli, M. Casalone, et G. Re. « Effects of Flunixin Meglumine and Ketoprofen on Mediator Production in Ex Vivo and in Vitro Models of Inflammation in Healthy Dairy Cows ». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 36, n° 2 (avril 2013): 130-39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2012.01396.x>.
- Drift, Saskia G. A. van der, Martin Houweling, Marina Bouman, Ad P. Koets, Aloysius G. M. Tielens, Mirjam Nielen, et Ruurd Jorritsma. « Effects of a Single Glucocorticoid Injection on Propylene Glycol-Treated Cows with Clinical Ketosis ». *The Veterinary Journal* 204, n° 2 (1 mai 2015): 144-49. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.01.016>.
- Drillich, M., D. Voigt, D. Forderung, et W. Heuwieser. « Treatment of Acute Puerperal Metritis with Flunixin Meglumine in Addition to Antibiotic Treatment ». *Journal of Dairy Science* 90, n° 8 (1 août 2007): 3758-63. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0052>.
- Eckersall, P. D., et R. Bell. « Acute Phase Proteins: Biomarkers of Infection and Inflammation in Veterinary Medicine ». *The Veterinary Journal, Special Issue: Biomarkers in Veterinary Medicine*, 185, n° 1 (1 juillet 2010): 23-27. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.009>.

Elitok, B., et O. M. Elitok. « Clinical Efficacy of Carprofen as an Adjunct to the Antibacterial Treatment of Bovine Respiratory Disease ». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27, n° 5 (octobre 2004): 317-20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00589.x>.

Enemark, Jörg M. D. « The Monitoring, Prevention and Treatment of Sub-Acute Ruminant Acidosis (SARA): A Review ». *The Veterinary Journal, Special Issue: Production Diseases of the Transition Cow*, 176, n° 1 (1 avril 2008): 32-43. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.021>.

FAJT, V, et Kelly F. Lechtenberg. « Using anti-inflammatory drugs in the treatment of bovine respiratory disease ». *Bovine Practitioner*, 1998.

Fajt, Virginia R., Sarah A. Wagner, et Bo Norby. « Analgesic drug administration and attitudes about analgesia in cattle among bovine practitioners in the United States ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238, n° 6 (15 mars 2011): 755-67. <https://doi.org/10.2460/javma.238.6.755>.

Faye, B., E. LANDAIS, J.B. COULON, et F. Lescourret. « Incidence des troubles sanitaires chez la vache laitière : bilan de 20 années d'observation dans 3 troupeaux expérimentaux ». *INRA Productions Animales* 7, n° 3 (1994): 191-206.

Fecteau, Gilles, Bradford P. Smith, et Lisle W. George. « Septicemia and Meningitis in the Newborn Calf ». *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, Bovine Neonatology*, 25, n° 1 (1 mars 2009): 195-208. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2008.10.004>.

Feehan, Karen T., et Derek W. Gilroy. « Is Resolution the End of Inflammation? » *Trends in Molecular Medicine* 25, n° 3 (1 mars 2019): 198-214. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.01.006>.

Ferguson, Duncan C., et Margarethe Hoenig. « Glucocorticoids, Mineralocorticoids and Adrenolytic Drugs ». In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1550. John Wiley & Sons, 2018.

Ferran, Aude, et Alain Bousquet-Mélou. « Pharmacologie des anti-inflammatoires disponibles pour les animaux de rente », 2015, 9.

Francoz, David, Sébastien Buczinski, et Mike Apley. « Evidence Related to the Use of Ancillary Drugs in Bovine Respiratory Disease (Anti-Inflammatory and Others): Are They Justified or Not? » *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 28, n° 1 (1 mars 2012): 23-38. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2011.12.003>.

Francoz, David, André Desrochers, Gilles Fecteau, et Mado Fortin. « Bacterial Culture Results of Septic Arthritis in Cattle ». *American Association of Bovine Practitioners Proceedings of the Annual Conference*, 26 septembre 2002, 203-203. <https://doi.org/10.21423/aabppro20025063>.

Frondelius, Lilli, Juha Hietaoja, Matti Pastell, Laura Hänninen, Paula Anttila, et Jaakko Mononen. « Influence of Postoperative Pain and Use of NSAID on Heart Rate Variability of Dairy Cows ». *The Journal of Dairy Research* 85, n° 1 (février 2018): 27-29. <https://doi.org/10.1017/S0022029917000760>.

Gay, Emilie, et Jacques Barnouin. « A Nation-Wide Epidemiological Study of Acute Bovine Respiratory Disease in France ». *Preventive Veterinary Medicine* 89, n° 3 (1 juin 2009): 265-71. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2009.02.013>.

Ghuman, G.S., et D.V. Singh. « Biochemical profiles during endotoxic shock and after hypertonic saline solution, dexamethasone and flunixin meglumine administration in buffalo calves ». *Toxicology International* 16 (1 janvier 2009): 73-76.

Goff, Jesse P. « The Monitoring, Prevention, and Treatment of Milk Fever and Subclinical Hypocalcemia in Dairy Cows ». *The Veterinary Journal*, Special Issue: Production Diseases of the Transition Cow, 176, n° 1 (1 avril 2008): 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.020>.

Gordon, Jessica L., Stephen J. LeBlanc, et Todd F. Duffield. « Ketosis Treatment in Lactating Dairy Cattle ». *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 29, n° 2 (1 juillet 2013): 433-45. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2013.03.001>.

Heller, Meera C., et Munashe Chigerwe. « Diagnosis and Treatment of Infectious Enteritis in Neonatal and Juvenile Ruminants ». *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, Digestive Disorders of the Abomasum and Intestines, 34, n° 1 (1 mars 2018): 101-17. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.08.001>.

Hodgson, P. D., P. Aich, A. Manuja, K. Hokamp, F. M. Roche, F. S. L. Brinkman, A. Potter, L. A. Babiuk, et P. J. Griebel. « Effect of Stress on Viral–Bacterial Synergy in Bovine Respiratory Disease: Novel Mechanisms to Regulate Inflammation ». *Comparative and Functional Genomics* 6, n° 4 (2005): 244-50. <https://doi.org/10.1002/cfg.474>.

Holdsworth, Stephen R., et Poh-Yi Gan. « Cytokines: Names and Numbers You Should Care About ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 10, n° 12 (7 décembre 2015): 2243-54. <https://doi.org/10.2215/CJN.07590714>.

Humblet, Marie-France, et Jean-Marie Godeau. « L'haptoglobine, marqueur protéique de l'inflammation aiguë, dans l'espèce bovine ». *Annales de Médecine Vétérinaire* 149, n° 1 (2005). <https://orbi.uliege.be/handle/2268/7561>.

Humblet, Marie-France, Hugues Guyot, Benjamin Boudry, Faustin Mbayahi, Christian Hanzen, Frederic Rollin, et Jean-Marie Godeau. « Relationship between Haptoglobin, Serum Amyloid A, and Clinical Status in a Survey of Dairy Herds during a 6-Month Period ». *Veterinary Clinical Pathology* 35, n° 2 (juin 2006): 188-93. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2006.tb00112.x>.

Kay-Mugford, Patricia, Sally J. Benn, Jonathan LaMarre, et Peter Conlon. « In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs ». *American Journal of Veterinary Research* 61, n° 7 (1 juillet 2000): 802-10. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.802>.

Kimura, K., T. A. Reinhardt, et J. P. Goff. « Parturition and Hypocalcemia Blunts Calcium Signals in Immune Cells of Dairy Cattle ». *Journal of Dairy Science* 89, n° 7 (juillet 2006): 2588-95. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72335-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72335-9).

Kleinhenz, M. D., P. J. Gorden, J. S. Smith, J. A. Schleining, K. E. Kleinhenz, J. R. Juarez, D. Rea, et J. F. Coetzee. « Effects of Transdermal Flunixin Meglumine on Experimentally Induced Lameness in Adult Dairy Cattle ». *Journal of Dairy Science* 102, n° 7 (1 juillet 2019): 6418-30. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15091>.

Klingerman, Candice. « Grass Tetany in Cattle - An Examination of its Causes, Clinical Signs and Cures », 1 janvier 2007.

Kotschwar, J. L., J. F. Coetzee, D. E. Anderson, R. Gehring, B. KuKanich, et M. D. Apley. « Analgesic Efficacy of Sodium Salicylate in an Amphotericin B-Induced Bovine Synovitis-Arthritis Model ». *Journal of Dairy Science* 92, n° 8 (1 août 2009): 3731-43. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2058>.

Kuo, Taiyi, Allison McQueen, Tzu-Chieh Chen, et Jen-Chywan Wang. « Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids ». *Advances in experimental medicine and biology* 872 (2015): 99-126. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_5.

Kuprash, D. V., et S. A. Nedospasov. « Molecular and Cellular Mechanisms of Inflammation ». *Biochemistry (Moscow)* 81, n° 11 (novembre 2016): 1237-39. <https://doi.org/10.1134/S0006297916110018>.

« L'activité des vétérinaires : de plus en plus urbaine et féminisée - Insee Première - 1712 ». Consulté le 7 mai 2021. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3621973#graphique-figure5>.

Lauder, Jean K., Sonia Marti, Karen S. Schwartzkopf-Genswein, Murray D. Jelinski, et Eugene D. Janzen. « Measuring Behavioral and Physiological Responses to Pain Mitigation for Ovariectomy in Bos Taurus Yearling Beef Heifers ». *Journal of Animal Science* 98, n° 1 (1 janvier 2020). <https://doi.org/10.1093/jas/skz386>.

Laven, R. A., K. E. Lawrence, J. F. Weston, K. R. Dowson, et K. J. Stafford. « Assessment of the Duration of the Pain Response Associated with Lameness in Dairy Cows, and the Influence of Treatment ». *New Zealand Veterinary Journal* 56, n° 5 (octobre 2008): 210-17. <https://doi.org/10.1080/00480169.2008.36835>.

Laven, Richard. « An introduction to NSAIDs for cattle: recommendations for the veterinary surgeon ». *Livestock* 25, n° 4 (2 juillet 2020): 174-77. <https://doi.org/10.12968/live.2020.25.4.174>.

Lees, P., F. M. Cunningham, et J. Elliott. « Principles of Pharmacodynamics and Their Applications in Veterinary Pharmacology ». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27, n° 6 (2004): 397-414. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00620.x>.

Lees, Peter. « Analgesic, Antiinflammatory, Antipyretic Drugs ». In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1550. John Wiley & Sons, 2018.

Levionnois, Olivier. « Thérapeutique anti-douleur chez les bovins – Données pratiques ». *Le Bulletin des GTV*, 1 janvier 2008, 45-52.

Li, P., X. B. Li, S. X. Fu, C. C. Wu, X. X. Wang, G. J. Yu, M. Long, Z. Wang, et G. W. Liu. « Alterations of Fatty Acid β -Oxidation Capability in the Liver of Ketotic Cows ». *Journal of Dairy Science* 95, n° 4 (1 avril 2012): 1759-66. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4580>.

Lockwood, P. W., J. C. Johnson, et T. L. Katz. « Clinical Efficacy of Flunixin, Carprofen and Ketoprofen as Adjuncts to the Antibacterial Treatment of Bovine Respiratory Disease ». *The Veterinary Record* 152, n° 13 (29 mars 2003): 392-94. <https://doi.org/10.1136/vr.152.13.392>.

Lomb, J., H. W. Neave, D. M. Weary, S. J. LeBlanc, J. M. Huzzey, et M. A. G. von Keyserlingk. « Changes in Feeding, Social, and Lying Behaviors in Dairy Cows with Metritis Following Treatment with a Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug as Adjunctive Treatment to an Antimicrobial ». *Journal of Dairy Science* 101, n° 5 (1 mai 2018): 4400-4411. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13812>.

Lyons, N. A., S. Karvountzis, et T. J. D. Knight-Jones. « Aspects of Bovine Caesarean Section Associated with Calf Mortality, Dam Survival and Subsequent Fertility ». *Veterinary Journal (London, England: 1997)* 197, n° 2 (août 2013): 342-50. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.01.010>.

Mahendran, S. A., R. Booth, M. Burge, et N. J. Bell. « Randomised Positive Control Trial of NSAID and Antimicrobial Treatment for Calf Fever Caused by Pneumonia ». *Veterinary Record* 181, n° 2 (2017): 45-45. <https://doi.org/10.1136/vr.104057>.

Mahendran, Sophie A. « Use of Fever Detection in Combination with Thoracic Ultrasonography to Identify Respiratory Disease, and Compare Treatments of Antimicrobials and NSAID: A Randomised Study in Dairy Calves ». *Veterinary Record Open* 7, n° 1 (2020): e000415. <https://doi.org/10.1136/vetreco-2020-000415>.

Mainau, Eva, Anna Cuevas, José Luis Ruiz-de-la-Torre, Elke Abbeloos, et Xavier Manteca. « Effect of Meloxicam Administration after Calving on Milk Production, Acute Phase Proteins, and Behavior in Dairy Cows ». *Journal of Veterinary Behavior* 9, n° 6 (1 novembre 2014): 357-63. <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2014.07.007>.

Margolis, J. H., G. D. Bottoms, et J. F. Fessler. « The Efficacy of Dexamethasone and Flunixin Meglumine in Treating Endotoxin-Induced Changes in Calves ». *Veterinary Research Communications* 11, n° 5 (1987): 479-91. <https://doi.org/10.1007/BF00380630>.

McArt, J. A. A., D. V. Nydam, et G. R. Oetzel. « Epidemiology of Subclinical Ketosis in Early Lactation Dairy Cattle ». *Journal of Dairy Science* 95, n° 9 (1 septembre 2012): 5056-66. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5443>.

McCaughan, Christopher. « Treatment of Mineral Disorders in Cattle ». *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 8, n° 1 (mars 1992): 107-45. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30762-3](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30762-3).

McCusker, Robert H., et Keith W. Kelley. « Immune–neural connections: how the immune system’s response to infectious agents influences behavior ». *Journal of Experimental Biology* 216, n° 1 (1 janvier 2013): 84-98. <https://doi.org/10.1242/jeb.073411>.

McILWRAITH, C. W. « The Use of Intra-Articular Corticosteroids in the Horse: What Is Known on a Scientific Basis? » *Equine Veterinary Journal* 42, n° 6 (2010): 563-71. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00095.x>.

Medzhitov, Ruslan. « Origin and Physiological Roles of Inflammation ». *Nature* 454, n° 7203 (juillet 2008): 428-35. <https://doi.org/10.1038/nature07201>.

Metzner, M., J. Horber, G. Rademacher, et W. Klee. « Application of the Glutaraldehyde Test in Cattle ». *Journal of Veterinary Medicine Series A* 54, n° 9 (2007): 449-54. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2007.00939.x>.

Mezzetti, M., A. Minuti, F. Piccioli-Cappelli, M. Amadori, M. Bionaz, et E. Trevisi. « The Role of Altered Immune Function during the Dry Period in Promoting the Development of Subclinical Ketosis in Early Lactation ». *Journal of Dairy Science* 102, n° 10 (1 octobre 2019): 9241-58. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16497>.

Miciletta, M., B. Cuniberti, R. Barbero, et G. Re. « In Vitro Enantioselective Pharmacodynamics of Carprofen and Flunixin-Meglumine in Feedlot Cattle ». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 37, n° 1 (2014): 43-52. <https://doi.org/10.1111/jvp.12052>.

Mintline, E. M., A. Varga, J. Banuelos, K. A. Walker, B. Hoar, Daniel Drake, D. M. Weary, J. F. Coetzee, M. L. Stock, et C. B. Tucker. « Healing of Surgical Castration Wounds: A Description and an Evaluation of Flunixin ». *Journal of Animal Science* 92, n° 12 (décembre 2014): 5659-65. <https://doi.org/10.2527/jas.2014-7885>.

Morales, A. « Intravesical therapy of bladder cancer : An immunotherapy success story ». *日本泌尿器科学会雑誌* 87, n° 2 (1996): 93-95. <https://doi.org/10.5980/jpnjurol.87.93>.

Morita, Ikuo. « Distinct Functions of COX-1 and COX-2 ». *Prostaglandins & Other Lipid Mediators, Molecular Biology of the Arachidonate Cascade*, 68-69 (1 août 2002): 165-75. [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(02\)00029-1](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(02)00029-1).

Murray, R. D., J. E. Horsfield, W. D. McCormick, H. J. Williams, et D. Ward. « Historical and Current Perspectives on the Treatment, Control and Pathogenesis of Milk Fever in Dairy Cattle ». *Veterinary Record* 163, n° 19 (2008): 561-65. <https://doi.org/10.1136/vr.163.19.561>.

Nabi, Irtiza, Digvijay Singh, et Naresh Kumar Sood. « Physio-Pathology of Induced Endotoxaemia in Bovine and Its Treatment Regimen ». *Journal of Biomedical Science and Engineering* 06, n° 11 (11 novembre 2013): 1077. <https://doi.org/10.4236/jbise.2013.611135>.

Nagaraja, T. G., et Kelly F. Lechtenberg. « Acidosis in Feedlot Cattle ». *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, Topics in Nutritional Management of Feedlot Cattle*, 23, n° 2 (1 juillet 2007): 333-50. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2007.04.002>.

Newby, N. C., K. E. Leslie, H. D. Putnam Dingwell, D. F. Kelton, D. M. Weary, L. Neuder, S. T. Millman, et T. F. Duffield. « The Effects of Periparturient Administration of Flunixin Meglumine on the Health and Production of Dairy Cattle ». *Journal of Dairy Science* 100, n° 1 (1 janvier 2017): 582-87. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11747>.

Newby, Nathalie C., Cassandra B. Tucker, David L. Pearl, Stephen J. LeBlanc, Ken E. Leslie, Marina A. G. von Keyserlingk, et Todd F. Duffield. « An Investigation of the Effects of Ketoprofen Following Rumen Fistulation Surgery in Lactating Dairy Cows ». *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne* 55, n° 5 (mai 2014): 442-48.

Newby, Nathalie C., Cassandra B. Tucker, David L. Pearl, Stephen J. LeBlanc, Ken E. Leslie, Marina A. G. von Keyserlingk, et Todd F. Duffield. « Short Communication: A Comparison of 2 Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Following the First Stage of a 2-Stage Fistulation Surgery in Dry Dairy Cows ». *Journal of Dairy Science* 96, n° 10 (1 octobre 2013): 6514-19. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-6579>.

Nguyen, Phuong T. T., Alan J. Conley, Tanya K. Soboleva, et Rita S. F. Lee. « Multilevel Regulation of Steroid Synthesis and Metabolism in the Bovine Placenta ». *Molecular Reproduction and Development* 79, n° 4 (2012): 239-54. <https://doi.org/10.1002/mrd.22021>.

Ollier, S., F. Beaudoin, N. Vanacker, et P. Lacasse. « Effect of Reducing Milk Production Using a Prolactin-Release Inhibitor or a Glucocorticoid on Metabolism and Immune Functions in Cows Subjected to Acute Nutritional Stress ». *Journal of Dairy Science* 99, n° 12 (décembre 2016): 9949-61. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11711>.

Park, Jean Y., Michael H. Pillinger, et Steven B. Abramson. « Prostaglandin E2 Synthesis and Secretion: The Role of PGE2 Synthases ». *Clinical Immunology* 119, n° 3 (1 juin 2006): 229-40. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.01.016>.

Pecchi, Emilie, Michel Dallaporta, André Jean, Sylvie Thirion, et Jean-Denis Troadec. « Prostaglandins and Sickness Behavior: Old Story, New Insights ». *Physiology & Behavior* 97, n° 3 (22 juin 2009): 279-92. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.040>.

Petersson-Wolfe, Christina S., Kenneth E. Leslie, et Turner H. Swartz. « An Update on the Effect of Clinical Mastitis on the Welfare of Dairy Cows and Potential Therapies ». *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, Mastitis, 34, n° 3 (1 novembre 2018): 525-35. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2018.07.006>.

Pohl, A., S. Bertulat, S. Borchardt, O. Burfeind, et W. Heuwieser. « Randomized, Controlled Clinical Trial on the Efficacy of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for the Treatment of Acute Puerperal Metritis in Dairy Cows ». *Journal of Dairy Science* 99, n° 10 (1 octobre 2016): 8241-49. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10775>.

Ponchon, B., X. Zhao, S. Ollier, et P. Lacasse. « Relationship between Glucocorticoids and Prolactin during Mammary Gland Stimulation in Dairy Cows ». *Journal of Dairy Science* 100, n° 2 (février 2017): 1521-34. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11490>.

Ramadan, Abdulraouf, Walter G. Land, et Sophie Paczesny. « Editorial: Danger Signals Triggering Immune Response and Inflammation ». *Frontiers in Immunology* 8 (2017). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00979>.

Reinhardt, Timothy A., John D. Lippolis, Brian J. McCluskey, Jesse P. Goff, et Ronald L. Horst. « Prevalence of Subclinical Hypocalcemia in Dairy Herds ». *Veterinary Journal (London, England: 1997)* 188, n° 1 (avril 2011): 122-24. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.03.025>.

Richards, B. D., D. H. Black, R. M. Christley, M. D. Royal, R. F. Smith, et H. Dobson. « Effects of the Administration of Ketoprofen at Parturition on the Milk Yield and Fertility of Holstein-Friesian Cattle ». *Veterinary Record* 165, n° 4 (2009): 102-6. <https://doi.org/10.1136/vetrec.165.4.102>.

Rohde, Carsten, David E. Anderson, André Desrochers, Guy St-Jean, Bruce L. Hull, et D. Michael Rings. « Synovial Fluid Analysis in Cattle: A Review of 130 Cases ». *Veterinary Surgery* 29, n° 4 (2000): 341-46. <https://doi.org/10.1053/jvet.2000.5605>.

Schulz, Kara L., David E. Anderson, Johann F. Coetzee, Brad J. White, et Matt D. Miesner. « Effect of Flunixin Meglumine on the Amelioration of Lameness in Dairy Steers with Amphotericin B-Induced Transient Synovitis-Arthritis ». *American Journal of Veterinary Research* 72, n° 11 (novembre 2011): 1431-38. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.11.1431>.

Seifi, H. A., S. J. LeBlanc, E. Vernooy, K. E. Leslie, et T. F. Duffield. « Effect of Isoflupredone Acetate with or without Insulin on Energy Metabolism, Reproduction, Milk Production, and Health in Dairy Cows in Early Lactation ». *Journal of Dairy Science* 90, n° 9 (septembre 2007): 4181-91. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-897>.

Shamay, Avi, Fira Shapiro, Hanina Barash, Israel Bruckental, et Nissim Silanikove. « Effect of dexamethasone on milk yield and composition in dairy cows ». *Annales de zootechnie* 49, n° 4 (2000): 343-52. <https://doi.org/10.1051/animres:2000125>.

Shinozuka, Yasunori, Harumi Hirata, Ichiro Ishibashi, Yuzo Okawa, Asako Kasuga, Mitsuhiro Takagi, et Yasuho Taura. « Therapeutic Efficacy of Mammary Irrigation Regimen in Dairy Cattle Diagnosed with Acute Coliform Mastitis ». *Journal of Veterinary Medical Science* 71, n° 3 (2009): 269-73. <https://doi.org/10.1292/jvms.71.269>.

Simmons, Daniel L., Regina M. Botting, et Timothy Hla. « Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition ». *Pharmacological Reviews* 56, n° 3 (1 septembre 2004): 387-437. <https://doi.org/10.1124/pr.56.3.3>.

Sintes, G. F., R. M. Bruckmaier, et O. Wellnitz. « Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Affect the Mammary Epithelial Barrier during Inflammation ». *Journal of Dairy Science* 103, n° 11 (1 novembre 2020): 10742-53. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18818>.

Smoak, Kathleen A., et John A. Cidlowski. « Mechanisms of Glucocorticoid Receptor Signaling during Inflammation ». *Mechanisms of Ageing and Development*, Hormone receptors, genes, ageing and Arun Roy: A tribute to Professor Arun K. Roy, 125, n° 10 (1 octobre 2004): 697-706. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2004.06.010>.

Sônego, Fabiane, Fernanda Vargas E. Silva Castanheira, Raphael Gomes Ferreira, Alexandre Kanashiro, Caio Abner Vitorino Gonçalves Leite, Daniele Carvalho Nascimento, David Fernando Colón, Vanessa de Fátima Borges, José Carlos Alves-Filho, et Fernando Queiróz Cunha. « Paradoxical Roles of the Neutrophil in Sepsis: Protective and Deleterious ». *Frontiers in Immunology* 7 (2016): 155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00155>.

Sugimoto, Michelle A., Lirlândia P. Sousa, Vanessa Pinho, Mauro Perretti, et Mauro M. Teixeira. « Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset? » *Frontiers in Immunology* 7 (2016): 160. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00160>.

Todd, C. G., S. T. Millman, D. R. McKnight, T. F. Duffield, et K. E. Leslie. « Nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy for neonatal calf diarrhea complex: Effects on calf performance¹ ». *Journal of Animal Science* 88, n° 6 (1 juin 2010): 2019-28. <https://doi.org/10.2527/jas.2009-2340>.

Tuckermann, Jan P., Anna Kleiman, Kirsty G. McPherson, et Holger M. Reichardt. « Molecular Mechanisms of Glucocorticoids in the Control of Inflammation and Lymphocyte Apoptosis ». *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 42, n° 1 (1 janvier 2005): 71-104. <https://doi.org/10.1080/10408360590888983>.

University), Barry Bradford (Kansas State. « Balancing the Acute Phase Response during the Transition Period: Impacts on Performance and Health ». Engormix, 11 juin 2012. <https://en.engormix.com/dairy-cattle/articles/balancing-acute-phase-response-t35321.htm>.

Varela, Miguel Lourenço, Mihail Mogildea, Ignacio Moreno, et Ana Lopes. « Acute Inflammation and Metabolism ». *Inflammation* 41, n° 4 (1 août 2018): 1115-27. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0739-1>.

Varner, M. A., et B. H. Johnson. « Influence of Adrenocorticotropin upon Milk Production, Milk Constituents, and Endocrine Measures of Dairy Cows ». *Journal of Dairy Science* 66, n° 3 (mars 1983): 458-65. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(83\)81814-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(83)81814-1).

Velnar, T, T Bailey, et V Smrkolj. « The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms ». *Journal of International Medical Research* 37, n° 5 (1 octobre 2009): 1528-42. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>.

Villarroel, Aurora, et V. Michael Lane. « Effect of systematic parturition induction of long gestation Holstein dairy cows on calf survival, cow health, production, and reproduction on a commercial farm ». *Canadian Journal of Veterinary Research* 74, n° 2 (avril 2010): 136-44.

Wagner, Brooklyn K., Emma Nixon, Ivelisse Robles, Ronald E. Baynes, Johann F. Coetzee, et Monique D. Pairis-Garcia. « Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Pharmacokinetics and Mitigation of Procedural-Pain in Cattle ». *Animals: An Open Access Journal from MDPI* 11, n° 2 (22 janvier 2021). <https://doi.org/10.3390/ani11020282>.

Warner, R., M. D. Kleinhenz, J. A. Ydstie, J. A. Schleining, L. W. Wulf, J. F. Coetzee, et P. J. Gorden. « Randomized Controlled Trial Comparison of Analgesic Drugs for Control of Pain Associated with Induced Lameness in Lactating Dairy Cattle ». *Journal of Dairy Science* 104, n° 2 (1 février 2021): 2040-55. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18563>.

Warner, T. D., F. Giuliano, I. Vojnovic, A. Bukasa, J. A. Mitchell, et J. R. Vane. « Nonsteroid Drug Selectivities for Cyclo-Oxygenase-1 Rather than Cyclo-Oxygenase-2 Are Associated with Human Gastrointestinal Toxicity: A Full in Vitro Analysis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, n° 13 (22 juin 1999): 7563-68. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7563>.

Warnick, L. D., D. Janssen, C. L. Guard, et Y. T. Gröhn. « The Effect of Lameness on Milk Production in Dairy Cows ». *Journal of Dairy Science* 84, n° 9 (septembre 2001): 1988-97. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)74642-5](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)74642-5).

Watkins, L. R., et S. F. Maier. « Immune Regulation of Central Nervous System Functions: From Sickness Responses to Pathological Pain ». *Journal of Internal Medicine* 257, n° 2 (2005): 139-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01443.x>.

Wellnitz, Olga, Samantha K. Wall, Makhabbat Saudenova, et Rupert M. Bruckmaier. « Effect of intramammary administration of prednisolone on the blood-milk barrier during the immune response of the mammary gland to lipopolysaccharide ». *American Journal of Veterinary Research* 75, n° 6 (27 mai 2014): 595-601. <https://doi.org/10.2460/ajvr.75.6.595>.

Whay, H. R., A. J. F. Webster, et A. E. Waterman-Pearson. « Role of Ketoprofen in the Modulation of Hyperalgesia Associated with Lameness in Dairy Cattle ». *Veterinary Record* 157, n° 23 (2005): 729-33. <https://doi.org/10.1136/vr.157.23.729>.

Wilm, Jensine, Line Svennesen, Esben Østergaard Eriksen, Tariq Halasa, et Volker Krömker. « Veterinary Treatment Approach and Antibiotic Usage for Clinical Mastitis in Danish Dairy Herds ». *Antibiotics* 10, n° 2 (février 2021): 189. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020189>.

Zaitsev, Sergei Yu., Nadezhda V. Bogolyubova, Xuying Zhang, et Bertram Brenig. « Biochemical parameters, dynamic tensiometry and circulating nucleic acids for cattle blood analysis: a review ». *PeerJ* 8 (22 mai 2020). <https://doi.org/10.7717/peerj.8997>.

Zhao, Chenxu, Guowen Liu, Xiaobing Li, Yuan Guan, Yazhou Wang, Xue Yuan, Guoquan Sun, Zhe Wang, et Xinwei Li. « Inflammatory Mechanism of Rumenitis in Dairy Cows with Subacute Ruminant Acidosis ». *BMC Veterinary Research* 14, n° 1 (19 avril 2018): 135. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1463-7>.

UTILISATION COMPAREE DES ANTI-INFLAMMATOIRES STEROÏDIENS ET NON STEROÏDIENS CHEZ LES BOVINS : ANALYSE DES RECOMMANDATIONS ET DE LA PRATIQUE

Auteur

GOIS Clémence

Résumé

Les anti-inflammatoires sont des molécules utilisées couramment en médecine vétérinaire. Deux familles sont particulièrement représentées : les anti-inflammatoires stéroïdiens et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le but de cette thèse est de faire un état des lieux des études portant sur l'utilisation des AIS et AINS sur quelques pathologies majeures des bovins. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une analyse de la pratique par le biais d'un questionnaire adressé aux vétérinaires exerçant en filière bovine.

Pour cela, dans une première partie, nous avons rappelé le mécanisme de l'inflammation ainsi que les modes d'actions des deux principales familles d'anti-inflammatoires. Ceci a permis de mettre en évidence les similarités et différences de leurs effets anti-inflammatoire et généraux.

Dans une seconde partie, le questionnaire est présenté avec une analyse générale des réponses obtenues (profil des vétérinaires ayant répondu). Le faible nombre de réponses ne permet pas de statuer quant à l'utilisation sur le terrain des anti-inflammatoires en France, mais nous a permis d'observer les grandes tendances.

Enfin, dans la dernière partie, les pathologies les plus courantes des bovins sont présentées et le recours aux anti-inflammatoires est discuté. Les résultats des études ont été comparés aux usages des vétérinaires en pratique objectivés par les réponses au questionnaire. Dans la plupart des cas, le faible nombre d'études ou le manque de répétabilité des études n'a pas permis de conclure de façon claire sur l'intérêt ou le risque de l'utilisation des AIS et AINS sur ces pathologies.

Mots-clés

Bovins, Pathologie, Corticoïdes, Anti-inflammatoires, Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Jury

Président du jury : Pr **DUMONTET Charles**
Directeur de thèse : Pr **PROUILLAC Caroline**
Assesseur : Pr **LE GRAND Dominique**

