

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2002 - Thèse n° 187

LA RETENTION PLACENTAIRE CHEZ LA VACHE ; ESSAI DE PREVENTION PAR INJECTION DE COLLAGENASE DANS L'ARTERE UTERINE AU COURS DE L'OPERATION CESARIENNE

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 6 novembre 2002
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

BOSC Lilian

Né le 8 février 1977
à Romans sur Isère (26)



DEPARTEMENTS ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur : Professeur J.-F. CHARY

Le 1^{er} Mars 2002

DEPARTEMENT	PREX	FRI	FRJ	MC	Contractuel, Associé & TPAC	AERC	Chargé de comité et d'enseignement
DEPART. SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE Microbiologie, Immunologie, Pathologie Océanique		Y. RICHARD	A. LACHERETZ G. BOURDOISBAU P. DEMONT A. LACHERETZ	A. KODJO D. GREZEL J. VIALARD MP CALLAIT L. ZENNER C. VERNOZNY A. GONTHER	J. BOUYET MCC M. ARTOIS PRA		
Pathologie infectieuse Parasitologie & Maladies parasitaires Qualité et Sécurité des Aliments Législation & Jurisprudence		M. PRAVE C. CHAUVE G. CHANTREBLET					
DEPART DES ANIMAUX DE COMPAGNIE		E. CHATELAIN J.P. GENEVOIS J.P. MAGNOL	T. ROGER D. FAU J.L. CADORE	M.A. BERTHELET S. SAWAYA D. REMY T. MARCHAL L. CHABANNE P. BARITHEZ	G. CHANOIT MCC S. JUNOT MCC D. WATRELOT-VIRIEUX MCC M.F. FERRON-LEPAGE MCC I. BUBLOT 0,5 MCC A. JONGH-ARAGON 0,5 MCC	C. CAROZZO F. PONCE C. ESCRIOU	N. DISS C. ROUX R. PARIAUT C. DECOSNE JUNOT M. HUGONNARD
Anatomie Chirurgie et Anatomopathologie Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie Médecine interne Emergences médicales		J.P. COTARD C. FOURNEL M. FRANCK J.P. DESCHANEL F. BADINAND P. BEZILLE	M. RACHAIL-BRETTIN T. ALOGNINOUIWA	D. GRANCHER L. ALVES de OLIVEIRA G. EGRON P. GUERIN S. MARTINOT R. ERICHA M.A. ARCANIGLI D. LE GRAND	A. DERNBURG MCC D. LAURENT MCA	L. MOUNIER	S. BUFF N. GRAUD P. DEBARNOT D. LAURENT
DEPART. DES PRODUCTIONS ANIMALES Zootechnie, Ethologie & Economie rurale Nutrition et Alimentation Biol & Patho de la Reproduction Patho Animaux de Production		R. BOVIN F. GARNIER G. KECK P. DELATOUR G. LORGUE	E. BENOIT F. GRAIN P. JAUSSAUD	J.J. THEBAULT J.M. BONNET-GARIN 90 % T. BURONFOSSE V. LAMBERT P. BERNY P. SABATIER M.L. DELIGNETTE 80 % K. CHALVET-MONFRAY			
DEPART. SCIENCES BIOLOGIQUES Physiologie / Biochimie Biophysique / Biochimie Chimie et Biologie moléculaire Pharmacie / Toxicologie / Législation du Médicament Bio-Mécaniques Langues		O. LEPAGE	J.L. CADORE C. FLEURY	A. LEBLOND A. BENAMOU-SMITH	C. FARMER A. FAVIER E. CAUVIN MCA		
DEPART. ETHOLOGIE Pathologie Equine Chirurgie Equine Exposition microscopiques							

Au professeur Michel BERLAND qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de nos plus profonds remerciements.

Au professeur Pierre GUERIN, qui est à l'origine de ce travail, et qui nous a soutenu tout au long de celui-ci. Nous lui adressons nos plus sincères remerciements.

Au professeur Stéphane MARTINOT qui a accepté avec sympathie de faire partie de notre jury de thèse. Qu'il en soit sincèrement remercié.

Nous tenons aussi à remercier chaleureusement :

Cathy VINTIMIGLIA pour la lecture attentive de ce manuscrit et les corrections qu'elle y a apportées, et cela malgré l'ennui compréhensible que lui a procuré cette tâche !

HAMLET qui a mis ses talents de dessinateur à notre disposition pour la réalisation des figures 3 et 9 (pages 29 et 55).

**A tous ceux qui, de près ou de loin, ont porté ou porteront un
quelconque intérêt à ce travail.**

***Ce travail n'est pas un aboutissement. Il ne représente pas la
fin de l'aventure, mais au contraire son commencement.
Le plus beau reste à venir...***

SOMMAIRE

SOMMAIRE	p. 1
INTRODUCTION	p. 4
Première partie : LA RETENTION PLACENTAIRE CHEZ LA VACHE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	p. 5
I. Généralités	p. 6
A. Définition, synonymie, variations des délais proposés	p. 6
B. Signes cliniques	p. 6
1. Symptômes locaux	p. 6
2. Symptômes généraux	p. 7
C. Diagnostic et pronostic	p. 7
D. Physiologie de l'expulsion annexielle	p. 7
1. Mécanisme normal de la délivrance	p. 8
a. Le désengrènement	p. 8
b. L'évacuation du "délivre"	p. 8
2. Mécanisme complémentaire	p. 8
II. Etiologie	p. 10
A. Causes inflammatoires	p. 10
B. Causes infectieuses	p. 10
C. Causes endocriniennes	p. 11
1. Modifications hormonales autour de la mise bas	p. 11
2. Les variations hormonales associées à la non-délivrance	p. 12
D. Causes nutritionnelles	p. 13
E. Inertie utérine	p. 13
F. Défaut dans la collagénolyse	p. 14
G. Autres causes	p. 14
1. Causes immunologiques	p. 14
2. Malformations et souffrances placentaires	p. 14
3. Modifications histologiques du placenta	p. 15
4. Causes mécaniques	p. 15
5. Non modification de la matrice acellulaire	p. 15
6. Causes génétiques	p. 15
III. Epidémiologie	p. 16
A. Epidémiologie descriptive	p. 16
1. Répartition géographique	p. 16
2. Répartition annuelle et saisonnière	p. 16

3. Fréquence	p. 16
B. Epidémiologie analytique	p. 17
IV. Complications et conséquences de la non-délivrance	p. 20
A. Les conséquences médicales	p. 20
1. Le retard d'involution utérine	p. 20
2. Les métrites	p. 20
3. Les affections génitales	p. 22
4. Les troubles métaboliques	p. 22
5. Autres affections	p. 22
B. Les conséquences zootechniques	p. 23
C. Les conséquences économiques	p. 24
V. Traitement et prévention	p. 28
A. Traitement	p. 28
1. Le traitement manuel	p. 28
a. Indication	p. 28
b. Technique	p. 28
c. Résultats	p. 30
2. Le traitement médical	p. 30
a. Antibiothérapie	p. 30
b. Traitements hormonaux	p. 31
c. Utilisation de produits utérotoniques	p. 31
d. Utilisation de la collagénase	p. 32
e. Autres produits utilisés	p. 33
3. Absence de tout traitement	p. 33
4. Autres traitements proposés	p. 33
5. Importance du suivi	p. 33
B. Prévention	p. 34
1. Complémentation nutritionnelle	p. 34
2. Utilisation de l'ocytocine	p. 34
3. Utilisation de la PGF _{2α} et de ses analogues	p. 35
4. Conduite du troupeau	p. 35
5. Utilisation de la collagénase	p. 36

**Deuxième partie : UTILISATION DE LA COLLAGENASE DANS LA
PREVENTION DE LA RETENTION PLACENTAIRE
CHEZ LA VACHE** **p. 37**

I. Rappels : collagène et collagénase **p. 38**

II. Travaux de EILER sur la collagénase **p. 40**

A. Evaluation de l'effet de la collagénase sur le détachement placentaire <i>in-vitro</i>	p. 40
B. Mise en application <i>in-vivo</i>	p. 42
C. Evaluation de l'association collagénase-oxytétracycline	p. 44
D. Prévention de la rétention placentaire par injection de collagénase dans les artères ombilicales lors de césarienne	p. 45
III. Travaux personnels : essai de prévention de la rétention placentaire par injection de collagénase dans l'artère utérine au cours de la césarienne	p. 47
A. Rappels anatomiques et histologiques	p. 47
1. L'utérus	p. 47
a. L'utérus en dehors de la gestation	p. 47
b. L'utérus gravide	p. 50
2. L'irrigation artérielle de l'utérus	p. 52
3. La placentation chez la vache	p. 56
B. Expérimentation	p. 58
1. Matériels et méthodes	p. 58
a. Les animaux	p. 58
b. La préparation de la collagénase	p. 59
c. L'induction de la non-délivrance	p. 60
d. Le protocole pré-opératoire	p. 60
e. Le protocole per-opératoire	p. 60
f. L'injection de l'enzyme	p. 61
g. Le protocole post-opératoire	p. 61
h. Les vaches témoins	p. 62
i. L'analyse statistique	p. 62
2. Résultats	p. 62
3. Discussion	p. 66
a. Irrigation de l'utérus	p. 66
b. Explication du taux de rétention placentaire observé dans le groupe témoin	p. 66
c. Signification de l'expulsion partielle	p. 66
d. Comparaison avec les essais <i>in-vivo</i> de EILER	p. 66
e. Explications possibles de la plus grande efficacité de la voie intra-artérielle lors de césarienne	p. 69
f. Innocuité du traitement	p. 72
g. Randomisation	p. 72
h. Groupe témoin	p. 72
i. Variabilité des résultats	p. 73
CONCLUSION	p. 74
BIBLIOGRAPHIE	p. 75

INTRODUCTION

De nos jours, pour des raisons de rentabilité essentiellement, l'un des principaux objectifs de l'élevage, que ce soit en système laitier ou en système allaitant, est d'obtenir un veau par vache et par an. Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire que l'éleveur, en collaboration avec son vétérinaire, maîtrise les performances de reproduction de son troupeau et tous les paramètres pouvant influencer ces performances. Dans ce contexte, les affections du post-partum immédiat prennent toute leur importance. La rétention placentaire fait partie intégrante de ces affections puerpérales de la vache. Elle est assez répandue et elle est même considérée comme l'une des trois plus fréquentes affections sévissant en élevage en France. Suivant son incidence dans le cheptel elle peut avoir des conséquences catastrophiques tant sur le plan médical et zootechnique que sur le plan économique. Malheureusement, les moyens de lutte, curatifs ou préventifs, dont nous disposons actuellement contre cette affection n'apportent pas pleinement satisfaction. De ce fait, de nouveaux protocoles sont régulièrement proposés et testés. Nous nous proposons de présenter tout d'abord brièvement les principales informations disponibles sur cette affection. Puis nous développerons ensuite une nouvelle approche pour le traitement et la prévention de la rétention placentaire. Cette approche basée sur l'utilisation d'une enzyme bactérienne appelée collagénase est une alternative aux traitements déjà existants. Elle a déjà fait l'objet de plusieurs études dont une que nous avons réalisée à l'Ecole Vétérinaire de Lyon et que nous présenterons également dans cette deuxième partie.

PREMIERE PARTIE

**LA RETENTION PLACENTAIRE CHEZ LA
VACHE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

I. Généralités

A. Définition, synonymie, variations des délais proposés

Un vêlage normal est théoriquement divisé en trois parties [57,75] : la première correspondant à la préparation de la filière pelvienne, à la maturation cervicale et à l'apparition des contractions myométriales, la deuxième débutant avec l'apparition des contractions abdominales et se terminant par l'expulsion du fœtus et enfin la troisième correspondant à l'expulsion des annexes fœtales.

Classiquement, la rétention placentaire, ou rétention des annexes fœtales, ou non-délivrance est définie comme étant un défaut de détachement et d'évacuation des annexes fœtales après l'expulsion du fœtus [1,2,49,71,75]. Cependant, si cette définition paraît simple, il devient difficile de déterminer à partir de quel moment cette rétention annexielle devient pathologique. Il existe ainsi sur ce point de nombreuses divergences d'opinions. Les délais ainsi proposés vont de 6 à 48 heures suivant l'expulsion du veau. En effet, le délai physiologique d'expulsion des annexes le plus souvent observé est 6 heures après l'expulsion du fœtus [20,50,72]. Certains auteurs comme STEVENS et DENSMORE [66] pensent qu'il correspond au délai pathologique car à ce stade-là, la rétention placentaire peut déjà être accompagnée de métrite et peut donc déjà avoir une influence sur les performances de reproduction de la vache. Les délais pathologiques les plus fréquemment proposés sont 12 heures après vêlage [11,18,20,27,30,44,61,62,75], ou césarienne [74], et 24 heures après vêlage [9,37,53,60]. HANZEN [34] précise même "24 heures suivant le vêlage observé 265 à 294 jours après l'insémination fécondante", c'est-à-dire un vêlage survenant précisément au terme de la gestation. Les délais de 36 et 48 heures post-partum quant à eux ont été proposés par ARTHUR [1] comme étant les délais au-delà desquels le délivre ne peut plus être évacué par le processus physiologique normal de la délivrance. Certains auteurs comme VAN WERVEN et coll. [72] qui ont étudié les effets de la durée de la rétention placentaire sur les performances ultérieures de la vache pensent que la définition de la rétention placentaire devrait être âge-dépendante car les effets observés varient en fonction de l'âge des animaux.

Nous venons donc de voir à quel point il est difficile d'obtenir une définition précise de cette affection courante. Ceci va avoir une influence notamment sur les mesures de sa fréquence, mais aussi sur le délai optimal à partir duquel nous devrions intervenir, que ce soit sur le plan préventif ou sur le plan curatif.

B. Signes cliniques

1. Symptômes locaux [11,44,46,61,71]

Pour pouvoir décrire correctement ces symptômes locaux, il faut tout d'abord différencier deux types de rétention placentaire : la rétention partielle et la rétention complète. Dans le premier cas, une partie plus ou moins conséquente du "délivre" est déjà sortie et apparaît appendue à la vulve, parfois jusqu'aux jarrets. Il se présente sous la forme d'une masse rougeâtre à grisâtre de tissus présentant à leur surface des "calottes" choriales de couleur jaune. La vache peut aussi présenter des efforts expulsifs. A ce stade-là, le délivre peut se rompre, laissant dans l'utérus une partie des annexes fœtales. Les symptômes deviennent alors identiques à ceux d'une rétention complète, c'est-à-dire : absence d'annexe visible appendue à la vulve, présence d'efforts expulsifs plus ou moins importants. Dans tous les cas, la rétention placentaire, qu'elle soit partielle ou complète, est

accompagnée d'écoulements vulvaires plus ou moins épais et abondants et d'odeur désagréable. Ces écoulements proviennent de la putréfaction des annexes fœtales qui a généralement déjà débuté dès la sixième heure après le vêlage.

2. Symptômes généraux

Pour la plupart des auteurs, les symptômes généraux accompagnant la rétention placentaire sont peu fréquents et souvent peu importants [9]. ROBERT [61] estime à 75-80% le taux d'animaux ayant une rétention placentaire et ne présentant pas de symptômes généraux. Ils ne sont jamais présents au début de la rétention placentaire, mais apparaissent plutôt vers 2 à 4 jours après le vêlage. Il s'agit dans la plupart des cas d'une augmentation de la température corporelle, d'une légère baisse de l'état général et d'une diminution de l'appétit...[11,43,61,71]. Ces symptômes apparaissent en l'absence de traitement [71], et disparaissent généralement dans les 48 heures, toujours sans traitement [7].

Cependant, si la rétention placentaire est accompagnée de métrite, des symptômes plus ou moins graves peuvent apparaître. Ces symptômes sont fonctions de la sévérité de l'infection utérine. On peut par exemple noter une augmentation de la fréquence respiratoire, une augmentation importante de la température corporelle, de l'anorexie, de la diarrhée et une chute de production laitière [1,2].

C. Diagnostic et pronostic

Le diagnostic est clinique. Il est facile car les symptômes sont facilement reconnaissables, et il est souvent porté par l'éleveur lui-même. Il appelle son vétérinaire soit parce qu'il voit les annexes fœtales et désire que celui-ci intervienne (cas d'une rétention partielle), soit parce que quelque temps après le vêlage (généralement le lendemain), il n'a toujours pas constaté l'expulsion du délivre et attend alors une confirmation du diagnostic mais aussi une intervention thérapeutique (cas d'une rétention complète ou d'une rétention partielle avec rupture du délivre). Ainsi, comme les annexes fœtales ne sont pas toujours visibles, une exploration utérine doit systématiquement être pratiquée lors de l'examen d'une vache soupçonnée de faire une rétention placentaire [44].

Le pronostic médical est généralement favorable [11], car si aucune complication n'apparaît, les symptômes généraux, s'ils étaient présents, disparaissent en quelques jours [7] et le délivre finit par être évacué en général dans les 8-10 jours [1,2,46]. Cependant, si la rétention fait suite à un vêlage dystocique ayant nécessité une intervention obstétricale, une métrite aiguë peut l'accompagner avec de sévères symptômes généraux pouvant entraîner la mort de l'animal dans 1 à 4% des cas [1,2,11].

Si le pronostic médical est plutôt bon, le pronostic économique doit quant à lui souvent être plus réservé. En effet, la rétention placentaire, surtout si elle est accompagnée de métrite, peut avoir des conséquences néfastes sur les performances de la vache : baisse des productions, notamment de lait, diminution des performances de reproduction... [9,11,44,61]. Nous étudierons plus en détail les diverses conséquences de la rétention placentaire dans le quatrième paragraphe de la première partie.

D. Physiologie de l'expulsion annexielle

Dans ce paragraphe, nous allons décrire les phénomènes mécaniques, biochimiques, hormonaux qui aboutissent à l'expulsion des annexes fœtales après l'expulsion du fœtus, dans un délai considéré comme physiologique. Puis nous verrons par quel autre mécanisme le délivre est évacué passé ce délai.

1. Mécanisme normal de la délivrance

a. Le désengrènement

De nombreux mécanismes interviennent dans le désengrènement des villosités choriales hors des cryptes utérines. Tout d'abord, les contractions utérines lors du vélage provoquent des changements réguliers de pression intra-utérine, ce qui entraîne une alternance d'anémies et d'hyperémies des villosités choriales. Ces contractions provoquent aussi la compression des caroncules contre le fœtus [30,46]. Après la naissance, de nouvelles contractions utérines apparaissent, dans les deux sens, moins intenses, moins régulières mais plus fréquentes. Ces contractions provoquent l'ouverture des cryptes épithéliales utérines [2].

La rupture du cordon ombilical et l'anémie qui en résulte entraîne une perte de turgescence des villosités choriales ce qui facilite leur séparation des cryptes maternelles [1,30,46,75]. Cette "exsanguination" des villosités choriales est favorisée par les contractions myométriales post-partum [2].

Ces phénomènes mécaniques et vasculaires ne sont pas les seuls à intervenir. En effet, pour que le désengrènement puisse se dérouler normalement, il faut qu'il y ait eu préalablement une maturation du placenta. Cette maturation débute entre 2 et 5 jours avant la fin de la gestation [30,31], et consiste notamment en :

- une accumulation de collagène au niveau des placentomes ce qui favorise l'apparition d'espaces libres entre les villosités choriales et les cryptes utérines [2,46]
- des modifications cellulaires avec migration des leucocytes au niveau des placentomes et augmentation de leur activité, diminution du nombre de cellules binucléées présentes dans le tissu épithélial du placenta fœtal [2,32,67]
- une augmentation de la quantité de collagénases et de diverses autres protéases après l'expulsion du fœtus qui favoriseront la dégradation des placentomes [18]
- une modification de la matrice acellulaire située entre l'épithélium des villosités choriales et l'épithélium des cryptes maternelles qui perd de son adhésivité [2,18].

L'association de tous ces phénomènes aboutit au détachement du placenta de l'utérus.

b. L'évacuation du "délivre"

Le désengrènement des annexes fœtales commence par l'apex de l'allantochorion, ce qui correspond à la partie du délivre la plus proche du col utérin. Ainsi, une fois libéré dans la cavité utérine, l'apex de l'allantochorion va exercer une traction sur les villosités encore attachées ce qui va favoriser leur désengrènement [1,2]. Les contractions réflexes provoquées par la présence dans l'utérus d'une quantité toujours plus grande de placenta libre vont entraîner ce dernier au travers du col utérin puis du vagin. Quand une quantité assez importante du délivre sera extériorisée et soumise à la gravité, la traction exercée finira par décoller le reste des enveloppes fœtales et le placenta sera alors totalement libéré et évacué [1,44,46]. La durée moyenne physiologique du troisième travail est d'environ 6 heures [1,2,72].

2. Mécanisme complémentaire

Si le placenta n'est pas expulsé spontanément dans les 36 à 48 heures, d'autres phénomènes aboutissant à son évacuation en quelques jours se mettent en place. En effet, 24 heures après le vélage, les contractions myométriales commencent à diminuer et disparaissent totalement après 48 heures. Les annexes fœtales commencent à se putréfier et

se transforment en une masse nécrotique plus ou moins liquéfiée. Elles sont ensuite évacuées progressivement au fur et à mesure que l'involution utérine se produit. Il est à noter dès à présent, mais nous reviendrons sur ce point, que l'involution utérine est fortement ralentie lors de rétention placentaire. L'évacuation des membranes fœtales par ce mécanisme nécessite entre 6 et 10 jours et elle est favorisée lorsque la vache est couchée ou présente des efforts expulsifs [1,51]. Si le vêlage n'a pas nécessité d'intervention obstétricale, ce phénomène de putréfaction est bien toléré par la vache. Sinon, des complications infectieuses sont à craindre [46].

Ainsi, comme nous venons de le voir, le mécanisme de la délivrance est un mécanisme complexe faisant intervenir des phénomènes divers qui commencent bien avant l'expulsion du veau [27]. Il peut néanmoins varier comme le montre par exemple l'étude de DUFTY [16] qui observe que lorsque le veau est vivant, c'est la corne non-gravide qui est délivrée en premier en 3 heures environ. En revanche, lorsque le veau est mort-né, c'est la corne gravide qui est délivrée en premier, et ceci en 1 heure de temps environ, parfois même en même temps que le fœtus.

Le déterminisme hormonal de la délivrance est complexe et n'est pas encore totalement élucidé de nos jours. Nous y reviendrons plus en détails ultérieurement.

II. Etiologie

De très nombreuses causes ont été proposées pour expliquer la rétention placentaire. Certaines ne sont que des hypothèses énoncées par les auteurs mais d'autres ont été vérifiées expérimentalement. Etant donné que le mécanisme physiologique de la non-délivrance et surtout son déterminisme ne sont toujours pas clairement définis, il nous semble important de les présenter toutes ou du moins la majeure partie, en conservant un esprit critique.

A. Causes inflammatoires

Il s'agit de la placentite, c'est à dire d'une inflammation du placenta. Cette placentite peut avoir différentes origines. Elle fait souvent suite à une infection génitale plus ou moins étendue, spécifique ou non (exemple : brucellose, vibriose, trichomonose, leptospirose) [30,41,75]. Certaines mycoses [30] et certaines viroses telle l'infection par le BVD [10,34] peuvent provoquer une placentite. Les altérations cicatricielles provoquées par la placentite sont à l'origine d'adhérences entre les villosités choriales et les parois des cryptes utérines, ce qui favorise donc la rétention placentaire [11,30,41].

D'autres lésions inflammatoires peuvent favoriser la non-délivrance. Il s'agit d'après GRUNERT [30] et NOAKES [50] :

- de l'œdème des villosités choriales, surtout présent après une césarienne ou une torsion utérine ayant longtemps attendu avant sa réduction,
- de l'hyperémie des placentomes due à la fermeture trop rapide des vaisseaux ombilicaux,
- de plages de nécrose entre les villosités choriales et les cryptes utérines, souvent présentes anté-partum. Ces plages de nécrose sont fréquemment un des symptômes d'une affection plus générale ou d'une réaction allergique.

B. Causes infectieuses

Les infections utérines lors de la gestation, qu'elles soient spécifiques ou non sont une cause majeure et évidente de la rétention placentaire [61]. En effet, de nombreux auteurs rapportent une augmentation forte de l'incidence de la rétention annexielle dans les troupeaux non indemnes de brucellose [1,2,75]. De plus, de nombreux agents pouvant provoquer une infection utérine sont associés à une augmentation du taux de rétention placentaire. Ces agents sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principaux agents infectieux pouvant provoquer une rétention placentaire [2,41,43].

Agent	Avortement	rétention placentaire	mécanisme
<i>Brucella abortus</i> ou <i>melitensis</i>	fréquent	très fréquente, même en l'absence d'avortement	placentite, fibrose diffuse, épaissement du sommet des villosités
<i>Trichomonas fetus</i>	parfois	fréquente	fibrose des villosités choriales
<i>Salmonella ssp</i>	fréquent lors de salmonellose génitale	fréquente	
<i>Leptospira ssp</i>	possible	fréquente après un avortement	placentite
<i>Bacillus ssp</i>	possible	fréquente après un avortement	placentite
<i>Listeria monocytogenes</i>	sporadique	fréquente après un avortement	
<i>Archanobacterium pyogenes</i>	possible	fréquente après un avortement	
<i>Campylobacter fetus</i>	possible	parfois	

Il est à noter que ces agents sont tous plus ou moins responsables d'avortement. Or, l'avortement est un des facteurs de risque reconnu de la rétention annexielle. Il est donc difficile de savoir si ces agents infectieux sont directement responsables de la non-délivrance, ou s'ils agissent essentiellement par l'intermédiaire de l'avortement qu'ils provoquent. De plus, dans la majorité des cas, le mécanisme par lequel ils induisent la rétention des annexes est mal connu. Plusieurs hypothèses sont avancées à ce sujet [1,2]. Par exemple, l'infection utérine pourrait :

- provoquer une inflammation entre les villosités choriales et les cryptes utérines
- perturber l'involution utérine et les modifications endocriniennes du "troisième travail"
- affecter l'endomètre et/ou le myomètre par l'intermédiaire des toxines bactériennes.

C. Causes endocriniennes

Pour pouvoir mieux appréhender ces causes, il est nécessaire de décrire les variations hormonales qui entourent une parturition normale.

1. Modifications hormonales autour de la mise bas [2,50]

Le taux de progestérone, en majorité sécrétée par le corps jaune, est élevé pendant la gestation. Il commence à diminuer environ 25 jours avant le vélage pour devenir très faible au moment de la mise bas puis reste à ce niveau au cours du post-partum.

Les œstrogènes totaux, en faible quantité pendant la gestation vont commencer à augmenter environ 25 jours avant le vélage pour atteindre leur maximum environ 2 jours

avant la mise bas. Ils diminuent rapidement au cours de celle-ci pour rester ensuite à un niveau faible.

C'est l'augmentation de la cortisolémie fœtale qui active la 17α -hydroxylase qui va permettre la conversion de la progestérone d'origine placentaire en œstrogène. Les corticostéroïdes maternels quant à eux présentent un taux stable, plus ou moins ondulant autour de la parturition.

La $PGF2_\alpha$ dont la synthèse et la libération sont stimulées par les œstrogènes augmente fortement 2 à 3 jours avant le terme pour atteindre un maximum 2 à 3 jours post-partum. Son taux diminue ensuite rapidement.

L'ocytocine libérée lors de l'expulsion du fœtus (réflexe de Fergusson) va stimuler la synthèse et la libération de la $PGF2_\alpha$.

Les modifications du rapport progestérone/œstrogènes et du taux de $PGF2_\alpha$, ainsi que la sécrétion d'ocytocine par la post-hypophyse et de relaxine par le corps jaune quelques jours avant le vêlage vont permettre la préparation de la filière pelvienne, la maturation cervicale et l'apparition des contractions myométriales nécessaires au bon déroulement des trois étapes de la mise bas.

2. Les variations hormonales associées à la non-délivrance

De nombreuses études et hypothèses souvent contradictoires ont été proposées à ce sujet. En effet, certains auteurs se sont plutôt intéressés aux hormones stéroïdiennes alors que d'autres se sont plutôt penchés sur les prostaglandines.

Pour certains, un faible taux d'œstrogènes serait à incriminer dans l'apparition de la rétention placentaire [57], alors que pour d'autres, une telle déficience ne serait pas un facteur important puisque le traitement à base d'œstrogènes ne diminue pas l'incidence ni la durée de la rétention [1].

Il a aussi été proposé qu'un déficit en progestérone pourrait induire une rétention annexielle soit de façon directe, soit de façon indirecte en provoquant une parturition prématurée [61,75]. Mais des études plus récentes [34,70] ont montré que la rétention placentaire serait plutôt associée à une progestéronémie trop élevée couplée à une concentration cotylédonaire en prostaglandine trop faible.

Pour ARTHUR [2], la non-délivrance serait en fait due à une modification des rapports hormonaux, notamment entre progestérone et œstrogènes, ou à un problème dans la succession des événements hormonaux.

Les études sur les prostaglandines sont beaucoup plus homogènes. Il en résulte que la concentration cotylédonaire en $PGF2_\alpha$ sont plus faibles d'au moins 50% chez les vaches présentant une rétention des membranes que chez les vaches ayant délivré normalement [34,42].

D'autres se sont intéressés à la cinétique de sécrétion des prostaglandines. Les résultats de leurs études montrent que la sécrétion de $PGF2_\alpha$ débute plus tôt avant le vêlage en cas de rétention annexielle qu'en cas de délivrance spontanée [6,55].

Enfin, la nature des prostaglandines a aussi été incriminée dans l'apparition de la rétention placentaire. En effet, il a été démontré que lors de non-délivrance, la quantité de $PGE2$ prédomine sur la quantité de $PGF2_\alpha$ et inversement en cas de délivrance spontanée. Ceci pourrait être dû à un problème d'orientation de synthèse au niveau des villosités choriales [18,29].

Des modifications du taux de cortisol maternel, notamment une forte augmentation pré-partum, peuvent être associées à la non-délivrance. Elles seraient plutôt à mettre en relation avec un état inflammatoire de l'utérus gravide, ou une réponse à l'augmentation du taux de $PGF2_\alpha$ [55].

D. Causes nutritionnelles

On peut trouver dans la littérature de nombreuses allusions à ces causes nutritionnelles. Malheureusement, elles reposent rarement sur des expérimentations scientifiques et doivent être évoquées avec prudence. On peut noter les carences en calcium, en phosphore, en sélénium, en cuivre, en iode, en vitamine A, D et E, et en carotène [11,44,57].

En effet, WETHERILL [75] observe que le taux de rétention placentaire est très élevé dans les régions où le taux de carotène est faible. D'après ROBERT [61], ceci serait dû au fait que le carotène est le précurseur de la vitamine A. Ainsi, si le taux de carotène diminue, celui de la vitamine A diminue également, ce qui pourrait favoriser l'apparition d'infection utérine à l'origine de rétention placentaire.

Pour TRINDER et coll. [69], le fort taux de non-délivrance qu'ils observent dans le troupeau de leur expérimentation est dû à une carence en vitamine E et sélénium. En effet, l'injection systématique de ces deux éléments qu'ils pratiquent avant vêlage provoque une forte diminution de ce taux.

Il est important de préciser que l'apport systématique d'un élément ne peut diminuer significativement le taux de rétention placentaire que dans les troupeaux fortement carencés en cet élément [44].

E. Inertie utérine

De nombreux auteurs pensent que l'inertie utérine ou l'insuffisance de contraction myométriale après le deuxième stade de la parturition sont une cause importante de non-délivrance [2,50,57]. Certains précisent même que les affections induisant une atonie utérine telles l'hydropisie des enveloppes fœtales, la torsion utérine, la présence de jumeaux, les dystocies, le gigantisme fœtal, les troubles organiques ou métaboliques [11,61], ainsi qu'un état d'engraissement trop important en fin de gestation (syndrome de la vache grasse) [9] favoriseraient l'apparition de rétention placentaire.

Cependant, d'autres auteurs comme GRÜNERT [28] estiment que l'atonie utérine sans aucune autre cause de perturbation du processus de détachement du placenta (ce que l'on appelle rétention secondaire) ne peut être incriminée dans plus de 1 à 2% de tous les cas de non-délivrance.

Deux études portant sur la mesure de la motricité utérine post-partum tendent à confirmer l'estimation de GRÜNERT. Dans la première, VENABLE et McDONALD [73] mesurent la motricité utérine de 19 vaches ayant eu un post-partum normal et de 6 vaches ayant eu une rétention annexielle provoquée expérimentalement par ablation du corps jaune autour du 230^{ème} jour de gestation. Les résultats qu'ils obtiennent montrent que les vaches qui n'ont pas délivré ont une motricité utérine plus importante en durée et en intensité. Les résultats de l'étude de MARTIN et coll. [47] qui porte sur 15 vaches précisent que les différences de motricité n'apparaissent qu'après 48 heures post-partum et qu'il s'agit d'une augmentation forte du taux de contractilité de l'utérus. Ils en concluent donc que la non-expulsion des annexes fœtales n'est pas due à un manque de motricité utérine dans le début du post-partum.

Il y a donc une contradiction notable entre l'idée très répandue que la rétention placentaire serait due à une inertie utérine post-partum et les mesures expérimentales effectuées qui tendent à prouver le contraire. Pour notre part, nous estimons que l'inertie utérine seule ne peut pas constituer une cause de non-délivrance, ne serait-ce par le fait que la seule présence d'un corps étranger (ici le placenta) dans l'utérus provoque chez la vache

des contractions abdominales réflexes qui ont pour but l'évacuation du corps étranger en question.

F. Défaut dans la collagénolyse

La synthèse et la dégradation de collagène sont très importantes pendant la gestation [64]. De plus, il a été montré qu'au cours de celle-ci, les membranes fœtales sont fermement attachées aux caroncules maternelles par un "système d'ancrage" (voir figure 15) essentiellement constitué de collagène et que ce système persistait après l'expulsion du fœtus chez les vaches présentant une rétention annexielle [20]. EILER et coll., dont nous étudierons les travaux plus en détails dans la deuxième partie, ont donc émis l'hypothèse que la rétention placentaire chez les bovins pourrait être due à un défaut de dégradation du collagène entre les caroncules et les cotylédons [19]. Des études ont montré que la collagénolyse était effectivement diminuée chez les vaches souffrant de rétention placentaire [18], mais aussi qu'il y avait une persistance de collagène de type III au niveau des cotylédons de telles vaches [64]. Ainsi, la non-délivrance serait à relier à un problème dans la synthèse et/ou la dégradation du collagène de type III au niveau des cotylédons fœtaux. D'après GROSS et coll. [28], ceci serait dû plus précisément à une diminution de l'activité collagénolytique des villosités des cotylédons. Cette cause de rétention placentaire fait partie des plus étudiées actuellement et nous pensons qu'il est important de ne pas la négliger aux vues des résultats déjà publiés et de ceux que nous allons présenter ultérieurement.

G. Autres causes

1. Causes immunologiques

La diminution de l'activité chimiotactique des leucocytes envers les cotylédons est souvent proposée comme étant une cause de rétention annexielle [18,34]. Dans son expérimentation, GUNNINK [32] mesure l'activité chimiotactique des leucocytes chez 10 vaches sans rétention et 10 vaches avec rétention. Il trouve dans le premier groupe que cette activité est très importante et pense qu'elle aurait pour but de nettoyer l'utérus de tout tissu fœtal. Dans le deuxième groupe il trouve que cette activité est très fortement diminuée voire nulle. Ceci le pousse à conclure qu'il existe une relation entre expulsion des membranes fœtales et activité chimiotactique des leucocytes. PAISLEY et coll. [51] précisent, étant donné que cette diminution d'activité apparaît avant la parturition, qu'elle ne peut être qu'une cause et non une conséquence de la non-délivrance.

D'après MIYOSHI et coll. [48], une diminution de l'activité des macrophages pourrait également participer à l'apparition et au développement de la rétention placentaire.

2. Malformations et souffrances placentaires

On peut par exemple noter, un hyper développement des villosités choriales chez les Ruminants, un décollement placentaire faisant suite à un traumatisme extérieur (chute, coup...) ou à un mouvement brusque du fœtus [41]. De plus, un traumatisme iatrogène ou endogène subi par l'utérus avant ou pendant la naissance pourrait provoquer la libération de substance comme l'héparine qui inhiberait la protéolyse des cotylédons et contribuerait ainsi à l'apparition de rétention membranaire [18].

3. Modifications histologiques du placenta

Pour certains auteurs, l'absence de maturation placentaire ou une maturation incomplète est une cause importante de rétention placentaire [50]. L'immaturité des placentomes est surtout présente et flagrante en cas d'avortement non infectieux ou en cas de naissance prématurée, qu'elle soit naturelle ou induite [30,31].

Une diminution trop importante des cellules épithéliales bordant les cryptes des caroncules pourrait également favoriser l'apparition de non-délivrance [30]

4. Causes mécaniques

Ces causes sont rarement exposées dans la littérature . En général, dans tous les cas, les cotylédons sont bien détachés et seule l'évacuation du placenta est gênée. Il s'agit donc de rétention secondaire. On peut noter par exemple la rétroflexion des cornes utérines, la présence de bride utérine ou vaginale, la fermeture prématurée du col, même si en générale l'involution utérine est retardée en cas de non-délivrance... [44].

5. Non modification de la matrice acellulaire

Etant donné que la diminution d'adhérence du fluide situé entre les cotylédons et les caroncules semble être un point important de la libération du placenta [18], on peut aisément envisager que la délivrance puisse être altérée si les modifications biochimiques de cette matrice acellulaire ne se produisent pas [30].

6. Causes génétiques

Il existe une certaine répétabilité de la rétention annexielle chez un individu donné et chez sa descendance [11,23]. Ceci a amené EILER a émettre l'hypothèse que la rétention placentaire pourrait correspondre à l'expression aléatoire d'un gène à fonctions multiples régulant l'involution utérine [18].

Nous venons donc de voir qu'il existe de nombreuses hypothèse quant à l'étiologie de la non-délivrance. Il est difficile d'en préférer une plutôt qu'une autre, et il préférable d'envisager que cette affection soit multifactorielle. Il est à noter que les causes présentées dans le paragraphe G sont soit des causes anecdotiques, soit des causes hypothétiques et qu'elles ne peuvent à elles seules expliquer une rétention annexielle.

III. Epidémiologie

A. Epidémiologie descriptive

1. Répartition géographique

La rétention placentaire est connue et décrite par de nombreux auteurs de toutes nationalités. On ne peut pas dire qu'il y ait une réelle variation de l'incidence de l'affection entre les pays, même si les fréquences rapportées varient quelque peu.

Il existe par contre une réelle variation de l'incidence de la rétention placentaire entre les troupeaux d'une même région [9,44,61]. Ceci pourrait être relié aux pratiques d'élevage et à la présence de facteurs de risque qui sont différents dans chaque cheptel. Ces facteurs de risque n'ayant pas la même influence sur l'affection dans les différents cheptels [40].

2. Répartition annuelle et saisonnière

Il existe une grande variation de l'incidence de la non-délivrance entre les années pour un même élevage. Ceci est assez difficile à expliquer et pourrait être dû à l'apparition, une année donnée, de facteurs environnementaux favorables au développement de l'affection [44,47].

Plusieurs auteurs ont rapporté dans leurs études l'existence de variations saisonnières importantes. Cependant, leurs études ne sont pas toutes en accord et sont même parfois contradictoires. En effet, pour certains, la période favorable à l'apparition de rétention annexielle serait le printemps, pour d'autres ce serait l'été. Les avis sont tout à fait contradictoires à propos de l'automne puisque CHASSAGNE et coll. [9] et MULLER et OWENS [49] estiment qu'il y a une forte diminution du taux de rétention placentaire en cette saison, alors que SANDALS et coll. [62] trouvent plutôt qu'il y a une recrudescence de cette pathologie en cette même saison.

Ces variations saisonnières assez discutées trouvent leur explication dans des variations de facteurs climatiques et/ou alimentaires ou dans des pratiques d'élevage spécifiques (regroupement des vèlages).

3. Fréquence

Les valeurs de fréquence varient beaucoup d'une étude à l'autre. Ceci est en grande partie dû au fait que les auteurs ont beaucoup de difficulté à s'accorder sur le délai à considérer comme pathologique. Ainsi, ARTHUR et coll. [2], rapportent des chiffres allant de 1,96% à 55%. Nous avons aussi trouvé dans la littérature des chiffres allant de 4% à 38%, tout type de production et de vèlage confondu [1,6,8,15,23,27,40,44,45,49,57,62,66-69,71]. Cependant, la plupart des chiffres trouvés se situent aux alentours de 10%, et nous pouvons donc considérer cette valeur comme représentative de la fréquence moyenne d'apparition de l'affection.

Si les auteurs ont du mal à s'accorder sur la valeur de la fréquence de la non-délivrance, ils sont par contre tous d'accord sur le fait que cette pathologie touche préférentiellement les vaches laitières [30,34,50,61,70]. Ceci est dû d'après eux au fait qu'en système allaitant, le veau est laissé sous la mère, et les tétées répétées de celui-ci provoquent des décharges régulières d'ocytocine qui favorisent la délivrance au cours du post-partum. De plus, d'après HANZEN [34], le retrait du veau de la vache laitière à la

naissance provoquerait chez cette dernière un stress supplémentaire concourant au développement de rétention annexielle.

La non-délivrance est suivant les études la deuxième ou la troisième pathologie rencontrée en élevage laitier derrière les mammites et les infections utérines [9,70]. Il est donc important de la prendre en considération quand son incidence dépasse un certain seuil. Pour EILER [18], seuls les cheptels dont le taux de rétention placentaire dépasse 30% sont considérés comme des cheptels à problèmes. Pour HANZEN [34], une analyse des facteurs de risque et des mesures de prévention devraient être mises en place lorsque ce taux dépasse 5%. Ils nous semblerait plus logique d'envisager de telles mesures quand le taux de non-délivrance du troupeau dépasse l'incidence moyenne établie à 10-12%.

Il est à noter, et c'est important pour notre étude, qu'après une opération césarienne, le taux de rétention placentaire varie plutôt entre 21% et 38% [67], et peut même atteindre 60% dans certaines conditions [22], ce qui est largement au-dessus de la moyenne et qui pourrait justifier la mise en place systématique de mesures prophylactiques lors d'une telle intervention.

B. Epidémiologie analytique

Comme nous l'avons déjà vu, l'étiologie de la rétention placentaire n'est pas connue précisément et pourrait être multiple. Cependant, il existe de nombreux facteurs associés à cette affection qui sont considérés comme des facteurs de risque. Certains de ces facteurs concernent plus précisément la mère, d'autres le veau ou encore l'environnement. Certains de ces facteurs font l'unanimité des auteurs, alors que d'autres sont plus largement discutés.

Le tableau 2 présente l'essentiel des facteurs de risque rencontrés dans la littérature.

Tableau 2 : Association entre les facteurs obstétricaux, physiologiques, hormonaux, nutritionnels et infectieux et la rétention placentaire chez les bovins (modifié d'après EILER [18]).

Facteurs	Proportion de rétention placentaire observée (%)	Risque relatif*
Obstétricaux		
Avortement	62	10,3
Naissance multiple	37	8,3
Deux rétentions antérieures	25	6,0
Césarienne en milieu hospitalier	62	6,0
Veau mort-né	19	4,4
Embryotomie	26	4,1
Age avancé de la vache	10	3,3
Césarienne	26	3,2
Une rétention antérieure	12	3,0
Vêlage difficile	13	2,1
Physiologiques		
Faible durée de gestation et veau de faible poids	12	3,0
Vêlages d'été	11	1,6
Sexe du veau (mâle)		1,05
Désordres hormonaux		
Ovariectomie pré-partum	100	15,1
Ablation pré-partum du corps jaune	100	15,1
Taux pré-partum de progestérone anormal	90	13,6
Taux pré-partum d'œstrogène anormal	34	5,1
Induction du vêlage		
PGF _{2α}	80	12,1
Dexaméthasone + PGF _{2α}	79	12,0
Dexaméthasone	67	10,1
Dexaméthasone + œstrogène	67	10,1
Dexaméthasone + relaxine	15	2,2
Nutritionnels		
Déficiences en vitamine E et sélénium	23	2,4
Ration riche en ensilage de maïs	28	1,8
Excès de fer	16	1,5
Infectieux		
Vaches brucelliques	28	3,0

* Le risque relatif est obtenu en divisant le nombre de vaches ayant eu une rétention placentaire et présentant le facteur considéré par le nombre de vaches ayant eu une rétention placentaire et qui ne présentaient pas ce facteur.

A cela on peut ajouter certaines affections intercurrentes (exemple : BVD, certaines maladies infectieuses), certaines pathologies puerpérales (fièvre vitulaire, syndrome de la vache grasse), les gestations prolongées, la parité, un niveau élevé de production laitière, une sur-alimentation au vêlage, des prédispositions génétiques (race, ascendance)... [1,2,9,10,23,27,40,44-46,75].

Si la plupart des facteurs de risque sont bien identifiés de nos jours, les mécanismes par lesquels ils favorisent l'apparition de la rétention placentaire sont quant à eux, dans la majorité des cas, encore peu ou pas connus.

Ces facteurs de risque, même si certains sont controversés, seront à prendre en considération dans la décision de mettre en place des mesures de prévention mais aussi dans le choix de ces mesures.

IV. Complications et conséquences de la non-délivrance

La rétention annexielle est une affection du post-partum immédiat qui peut néanmoins avoir de lourdes conséquences sur l'avenir de l'animal, que ce soit sur les plans médical, zootechnique ou économique. Ce sont ces conséquences à plus ou moins long terme que nous allons envisager maintenant.

A. Les conséquences médicales

1. Le retard d'involution utérine

La plupart des auteurs estiment que le retard d'involution utérine est un phénomène qui accompagne quasi systématiquement la rétention annexielle [1,50,57,63,70]. Seul HANZEN [34] ne peut pas mettre en évidence une relation de cause à effet entre ces deux affections dans les conditions de son expérimentation et pense que la rétention placentaire serait un facteur prédisposant et non déterminant du retard d'involution utérine. ARTHUR et coll. [2] estiment que la rétention placentaire, la métrite et le retard d'involution utérine sont souvent associés et qu'ils ne peuvent pas déterminer quelle est la part de responsabilité qu'a une pathologie dans l'apparition d'une autre.

L'involution utérine serait complète au bout de 39 jours pour les vaches ayant délivré rapidement alors que pour les vaches ayant retenu leur placenta, elle ne serait complète qu'au bout de 50 jours [18].

2. Les métrites

Les métrites aiguës ou chroniques sont les deux pathologies les plus fréquemment rencontrées à la suite d'une rétention placentaire [1,8,27,36,39,43,46,50,51,62,63,66,71]. De plus, le risque d'apparition de métrite augmente avec la durée de la rétention placentaire [34,72].

L'apparition de métrite aiguë puerpérale serait en fait due à une importante multiplication bactérienne favorisée par la présence dans l'utérus du délivre qui constitue un milieu très favorable au développement des germes qui pénètrent dans l'utérus à la faveur d'une intervention humaine comme par exemple le traitement manuel de la non-délivrance [24,61,63].

La métrite chronique post-puerpérale qui accompagne souvent la rétention annexielle serait en fait une conséquence directe du retard d'involution utérine que cette dernière favorise [6,61]. EILER quant à lui propose un mécanisme plus précis : la rétention placentaire, à cause du stress qu'elle provoque, entraîne la libération de substances qui, dans l'utérus, provoquent toute une série de phénomènes (immunosuppression, augmentation de la perméabilité vasculaire, augmentation de l'activité des lysosomes, dommages utérins, diminution de l'activité chimiotactique et de la migration des leucocytes) qui favorisent l'apparition de métrite. De plus, les bactéries qui se développent

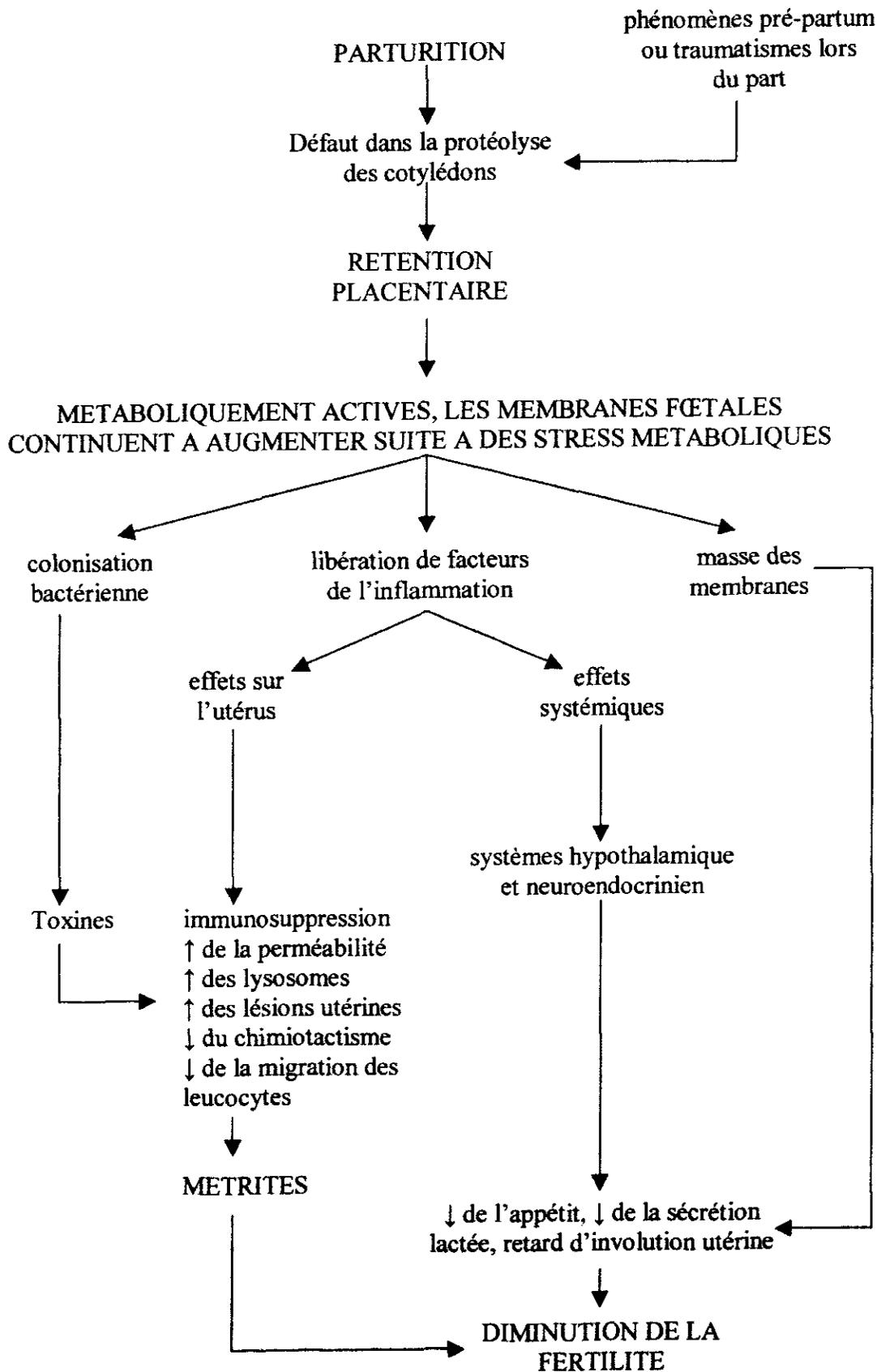


Figure 1 : Physiopathologie de la rétention placentaire (modifié d'après EILER [16])

grâce à la présence de tissu placentaire en décomposition ou leurs toxines favoriseraient, comme la rétention elle même, la sécrétion de PGE2 qui prédisposeraient encore plus l'utérus à l'infection [18] (voir figure 1)

Il est à noter que d'après SELLIER [63], la rétention placentaire chez une vache peut, dans certaines conditions, favoriser l'apparition de métrites puerpérales chez les autres vaches du troupeau, ceci à cause de l'augmentation du microbisme ambiant et de la détérioration de l'hygiène qu'elle provoque.

3. Les affections génitales

La non-délivrance peut également provoquer chez la vache des affection génitales autres que des métrites [49,50]. On peut citer par exemple les vaginites, les cervicites, les infections ascendantes des trompes, mais aussi des cystites et/ou péritonites de contact [2,75]. L'apparition de kystes ovariens provoqués par la rétention placentaire est un phénomène plus discuté [34,39].

D'après ERB et coll. [23], certains de ces désordres génitaux peuvent même se reproduire après un ou plusieurs vêlages suivant une première rétention annexielle.

Cependant, l'apparition de telles affections génitales à la suite de non-délivrance reste un phénomène rare voire exceptionnel.

4. Les troubles métaboliques

La rétention placentaire est incriminée dans l'apparition de nombreux troubles métaboliques. Elle serait, en association avec la métrite, responsable d'une augmentation des taux de fièvre vitulaire, d'acétonémie, d'acidose...[9,45,70]. HANZEN [34], dans son étude, met en évidence une relation si étroite entre la non-délivrance et la fièvre de lait qu'il envisage que ces deux affections puissent avoir une cause commune. Il existerait même, d'après ARTHUR et coll. [2] une relation entre la présence d'une rétention placentaire une année et l'apparition d'une hypocalcémie au vêlage suivant.

5. Autres affections

L'association entre la rétention des membranes fœtales et les mammites reste très discutée [18,63]. Certains pensent que les vaches souffrant de rétention placentaire ont plus de chance de développer une mammite par la suite [27], alors que d'autres ne voient aucun lien entre ces deux entités pathologiques [9].

D'autres affections sont parfois citées comme étant favorisées par la non-délivrance : renversement de la matrice [44,46], rétention placentaire au vêlage suivant [23,27], déplacement de la caillette [45].

Ainsi, la rétention placentaire est incriminée dans l'apparition de nombreux troubles génitaux ou non qui font suite au vêlage. Pour notre part, nous estimons que seuls le retard d'involution utérine et les métrites sont réellement associés à cette affection, sans pour autant pouvoir affirmer avec certitude quelle pathologie constitue un facteur déterminant dans le développement d'une autre.

B. Les conséquences zootechniques

Nous allons nous limiter dans ce paragraphe à l'étude de l'influence de la rétention placentaire sur les performances de reproduction ultérieures de l'animal.

Certains auteurs pensent que la rétention annexielle a un effet négatif direct sur les performances de reproduction [70,75], alors que d'autres ne mettent pas en évidence dans leurs études, de différence de performance entre les vaches avec rétention placentaire et les vaches sans rétention placentaire [1]. Cependant, la plupart des auteurs s'accordent à dire que si la rétention annexielle ne s'accompagne pas de complication comme la métrite, elle n'aura que peu d'influence sur les performances de reproduction [6,23,49,51,72]. Ainsi, l'effet négatif que peut avoir la non-délivrance sur ces performances dépend directement de l'apparition de métrite suite à cette affection [2,62]. La rétention placentaire apparaît donc comme un facteur prédisposant, et la métrite comme un facteur déterminant de la diminution des performances de reproduction [62].

Voyons maintenant quelques aspects précis de la reproduction qui vont être modifiés par la survenue de rétention annexielle :

Taux de réussite en première IA : il est fortement diminué après une rétention placentaire [49,50,66]. SELLIER [63] estime que ce taux est plus faible de 13,7% chez les vaches ayant retenu leur placenta par rapport à celles ayant délivré normalement.

Le nombre d'IA nécessaire à l'obtention d'une IF : certains comme MULLER et OWENS [49] ne trouvent pas d'augmentation significative de ce nombre alors que d'autres trouvent qu'il est plus élevé chez les vaches souffrant de non-délivrance [2,58,63].

L'intervalle vêlage-IA1 : pour SELLIER [63], il ne semble pas être affecté chez les vaches ayant eu une rétention placentaire. D'autres pensent qu'il est en général augmenté [58,66]. Enfin, VAN WERVEN et coll. [72] trouvent qu'il est augmenté uniquement chez les vaches de plus de quatre veaux et présentant une rétention annexielle.

L'intervalle vêlage-IF : la plupart des auteurs s'accordent à dire que cet intervalle est fréquemment augmenté en cas de non-délivrance [2,9,50,66].

L'intervalle vêlage-vêlage : il est toujours augmenté en cas de rétention annexielle [18,39,58]. SELLIER [63] estime cette augmentation à 10-15 jours.

Les cycles ovariens : le retour à des cycles ovariens réguliers est souvent retardé suite à une rétention placentaire [2,50,60]. L'ancestrus est possible et peut être définitif [75]. Le "repeat-breeding" est parfois rencontré [63].

Le taux de gestation suivant : alors que NOAKES [50] estime qu'il est plus faible chez les vaches ayant présenté une rétention annexielle, PATTERSON et coll. [53] le trouvent inchangé chez ces mêmes vaches par rapport au reste du troupeau.

La fertilité : il est communément admis que la non-délivrance a un effet négatif sur la fertilité [9,22,27,40,63,75], même si d'après ERB et coll. [23], il est difficile d'estimer cet effet du fait que la rétention placentaire est étroitement liée aux avortements, aux naissances de jumeaux et de veaux mort-nés, et aux infections utérines.

Les effets que nous venons de voir varient beaucoup et sont même contradictoires suivant les études. D'après FOURICHON et coll. [26], ces variations ne sont pas uniquement dues à des fluctuations d'échantillonnage et il existe donc une hétérogénéité intrinsèque de ces résultats. Malgré cela, nous pouvons quand même conclure sans trop nous tromper que la rétention placentaire associée à la métrite exerce un effet négatif sur les performances de reproduction ultérieures de la vache.

C. Les conséquences économiques

Comme la plupart des maladies, la rétention placentaire engendre un certain nombre de pertes économiques pour l'exploitation. Il est cependant très difficile de chiffrer ces pertes dans le cas présent car de nombreux paramètres entrent en jeu et l'influence de la rétention placentaire sur ces paramètres n'est parfois pas clairement définie. Parmi ces paramètres, on peut citer :

La production laitière : MULLER et OWENS [49] sont les seuls à rapporter une augmentation de la production laitière avec augmentation du taux butyreux chez les vaches ayant eu une rétention placentaire. Dans toutes les autres études, les auteurs rapportent une diminution plus ou moins forte de cette production [18,22,39,40,43,50,63,72]. Pour CHASSAGNE et coll. [9] la lactation est diminuée à la fois en quantité et en durée. Les pertes peuvent ainsi atteindre 360 kg de lait pour une lactation.

Le taux de réforme : dans leur étude CHASSAGNE et coll. [9] montrent que ce taux n'est pas différent entre les vaches avec et sans rétention annexielle si celle-ci n'ont pas eu de jumeaux. Pour la plupart des autres auteurs, le taux de réformes est plus important parmi les animaux ayant présenté une rétention placentaire au vêlage précédent ladite réforme [18,22,27,39,43,50,63]. VAN WERVEN et coll. [72] précisent que le taux de réforme est significativement plus élevé uniquement chez les génisses ayant retenu les annexes fœtales au moins 72 heures. Ils n'arrivent pas à mettre en évidence une différence significative dans les autres catégories d'animaux de leur expérience. De plus, l'âge de la réforme est plus faible chez les animaux ayant développé une rétention annexielle [23].

Les pertes de lait : le lait issu d'une vache présentant une rétention placentaire est souvent mis de côté et non récolté. Ceci peut être dû au traitement que reçoit la vache et notamment aux délais d'attente des produits utilisés (surtout les antibiotiques) [40], ou au fait que la présence des annexes en voie de putréfaction dans l'utérus donne parfois au lait une odeur et un saveur qui le rendent impropre à la consommation humaine [2,50].

Les traitements vétérinaires : ils occupent une part importante dans l'estimation des pertes économiques liés à la non-délivrance [18,39,40,63].

La mortalité : bien qu'elle fasse rarement suite à la rétention placentaire, elle doit néanmoins être prise en considération puisqu'elle représente une des pertes les plus directes qu'il soit [2,22,40].

Le temps perdu par l'éleveur : il s'agit du temps passé à isoler l'animal, à le traiter, à le mettre de côté avant la traite si son lait ne doit pas être collecté... [63]

Il est très difficile de cerner tous les paramètres pouvant intervenir dans le calcul des pertes économiques liées à la rétention annexielle. A partir d'une base de données sur le

cheptel allemand, JOOSTEN et coll. [39] ont essayé d'intégrer tous ces paramètres pour réaliser une simulation du coût de la non-délivrance sur deux troupeaux fictifs de 100 vaches, l'un ayant un taux de rétention de 6,6%, l'autre de 30%. Les résultats obtenus montrent que les pertes totales dues à cette pathologie s'élèvent respectivement à £471 (environ 4700 F) et à £2139 (environ 21400 F) par an. La répartition de ces pertes est reportée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Répartition des dépenses liées à la rétention placentaire (d'après JOOSTEN et coll. [39]).

Pertes (£) dues à :	Cheptel avec un taux de rétention de 6,6%	Cheptel avec un taux de rétention de 30%	% du total
augmentation de l'IVV	41	186	9
augmentation du taux de réforme	90	409	19
perte de production laitière	191	869	40
coût vétérinaire	149	675	32
total	471	2139	100

On voit ici l'importance particulière de la baisse de la production laitière et du coût des traitements vétérinaires qui représentent respectivement 40 % et 32% du total des dépenses liées à cette pathologie.

On peut noter aussi que la perte totale pour un cheptel avec 6,6% de rétention n'est pas très conséquente. Elle devient par contre considérable quand ce taux passe à 30%. Ceci amène JOOSTEN et coll. [39] à dire que dans un cheptel où le taux de rétention placentaire reste dans la moyenne (6,6%), on peut se contenter d'appliquer des mesure thérapeutiques. Mais si ce taux est très élevé (30%), le cheptel est considéré comme un cheptel à problèmes et des mesures préventives s'imposent.

Nous venons ainsi de voir que la rétention annexielle a quoi qu'il en soit des conséquences néfastes pour l'élevage et impose des contraintes à l'éleveur. Ces conséquences deviennent de plus en plus graves avec l'augmentation de l'incidence de l'affection dans le cheptel et la situation peut ainsi vite devenir catastrophique dans un élevage où ces conséquences s'accumulent.

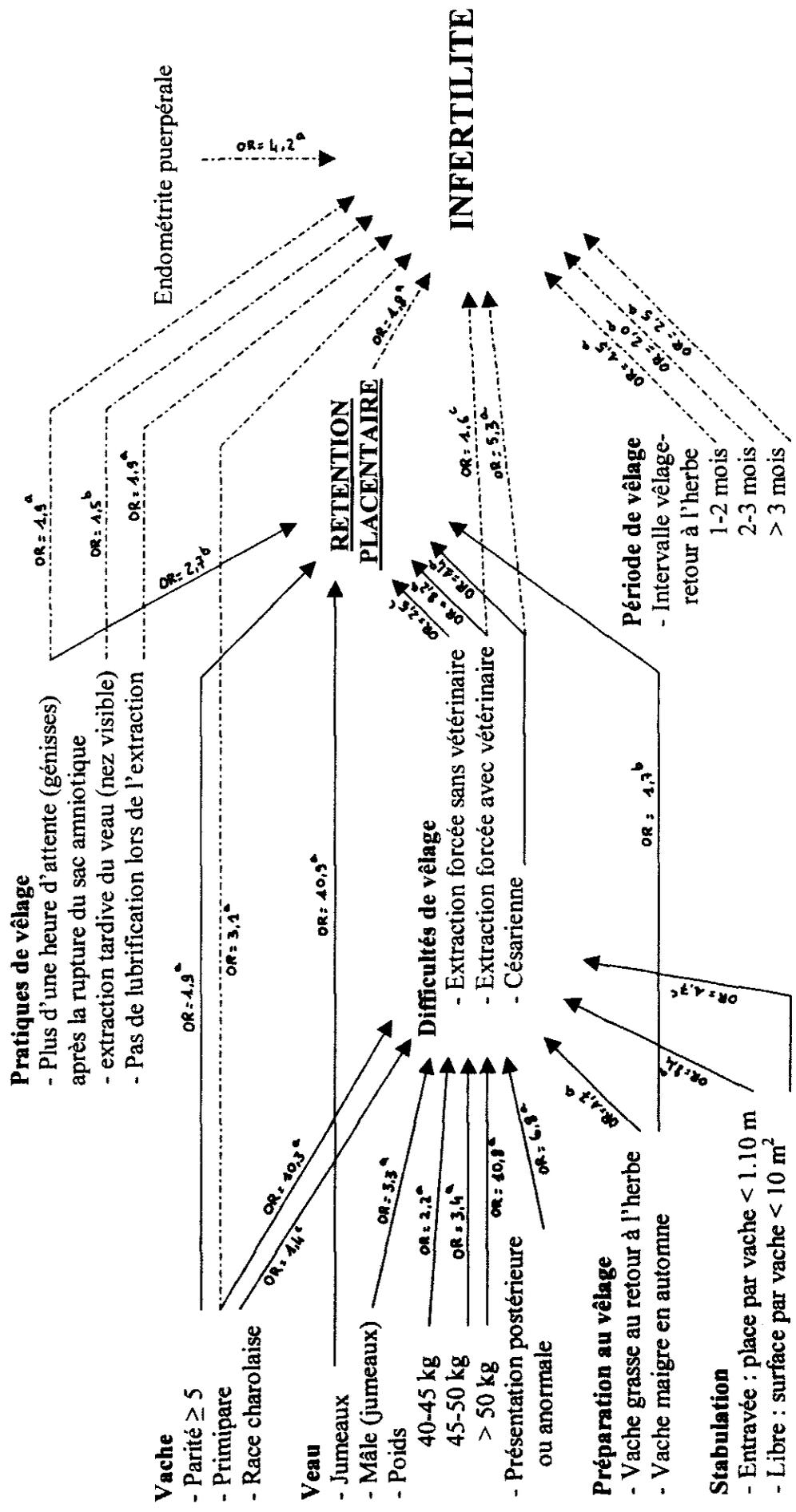
Le tableau 4 résume les principales conséquences de la rétention annexielle.

Tableau 4 : Effets biomédicaux de la rétention placentaire (modifié d'après EILER [18]).

Facteurs	Modifications observées*
Physiologiques	
Appétit	Diminué chez 60% des vaches
Involution utérine	Retardée de 11 jours
Chimiotactisme utérin	Diminué
Immunité utérine	Diminuée
Volume de lait sécrété	Inchangé ou légèrement diminuée (2%)
Composition du lait	TB et TP non modifiés
Quantité de bactéries dans l'utérus	Augmentée
Performances de reproduction	
Retour en chaleurs	Retardé de 17 à 19 jours
Nombre d'inséminations nécessaires	Augmenté de 15%
Taux de conception	Diminué de 11 à 19%
IVV	Augmenté de 10, 19 ou 20 jours
Taux de réforme	Augmenté de 5.2, 7.9 ou 10.5%
Production laitière	Diminuée de 168, 200 ou 207 kg pour une lactation
Nombre de jours non gestante	Augmenté de 26 à 31 jours
Performances globales	Meilleures si la rétention dure moins de 6-12 heures
Pathologies associées	
Métrites	Augmentées de 18, 23, 28 ou 53%
Quantité de lochies	Augmentée de 20%
Mammites	Inchangées ou augmentées de 5.8, 10 ou 15%
Rétention antérieure	Corrélation positive
Kystes ovariens	Inchangé ou augmenté de 15 à 50%
Acétonémie	Inchangée ou augmentée

*Les valeurs indiquées sont celles rapportées par différents auteurs. Les variations observées sont dues aux différences de conditions expérimentales.

Les paragraphes III et IV ont mis en évidence que la rétention annexielle occupait une place centrale dans la période puerpérale et qu'elle conditionnait grandement l'avenir médical et économique de la vache. La figure 2 illustre parfaitement cette place particulière qu'occupe la non-délivrance.



OR = odd ratio ^a p ≤ 0.01 , ^b p ≤ 0.05 , ^c p ≤ 0.2

Figure 2 : Schéma de la physiopathologie de l'infertilité chez la vache (modifié d'après DUCROT et coll. [12])

V. Traitement et prévention

Comme nous l'avons vu précédemment, la rétention placentaire si elle est compliquée de métrite, et c'est souvent le cas, a des effets tout à fait délétères à la fois sur les plans médical, zootechnique et économique. Il est donc nécessaire que le vétérinaire intervienne soit de manière curative, soit de manière préventive suivant le taux de non-délivrance qui sévit dans l'élevage. Le débat autour du délai qui doit être considéré comme pathologique perd ici beaucoup de son intérêt puisque lorsque l'éleveur appelle son vétérinaire pour une vache qui n'a pas délivré, c'est qu'il attend de lui une intervention quelle qu'elle soit. Il est à noter que dans la majorité des cas, l'éleveur prévient son vétérinaire le lendemain du vêlage, ce qui correspond à un délai compris entre 10 heures et 24 heures.

A. Traitement

De très nombreux traitements ont été proposés et appliqués par les praticiens. Cependant, l'efficacité de la plupart de ces traitements a souvent été très discutée. Il est de plus important de rappeler qu'un traitement, quel qu'il soit, ne doit pas présenter de risque pour l'animal, mais aussi pour ses performances de reproduction ultérieures.

Certains traitements ont pour but d'accélérer l'expulsion des annexes fœtales, alors que d'autres visent plutôt à limiter l'apparition de complications, telle la métrite, qui pourraient avoir des conséquences fâcheuses sur les performances de reproduction ultérieures.

1. Le traitement manuel

Il s'agit de l'un des premiers traitements proposés pour cette affection. C'est aussi encore le plus couramment effectué et le plus populaire auprès des éleveurs qui l'exigent parfois [42,53,56]. Il pourrait néanmoins être plus néfaste que bénéfique.

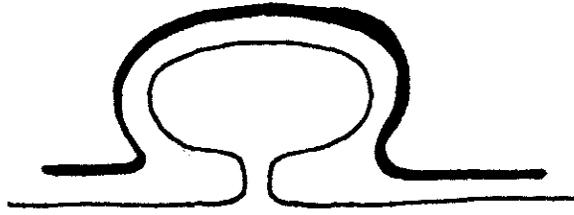
a. Indication

Tous les auteurs s'accordent à dire qu'un traitement manuel ne doit être envisagé uniquement si la vache ne présente pas de signe de complication (hyperthermie, nonchalance, dysorexie...). De plus, le désengrènement des cotylédons doit être facile et réalisé sans provoquer d'hémorragies ni de lésions de l'endomètre [2,44,75]. Le placenta doit être retiré entièrement, car si des morceaux d'annexe sont laissés dans l'utérus, il vont se putréfier et constituer un milieu favorable à la multiplication bactérienne et une métrite va apparaître [75]. Il est donc préférable d'attendre 3 à 4 jours après le part avant d'intervenir manuellement [2,57,58].

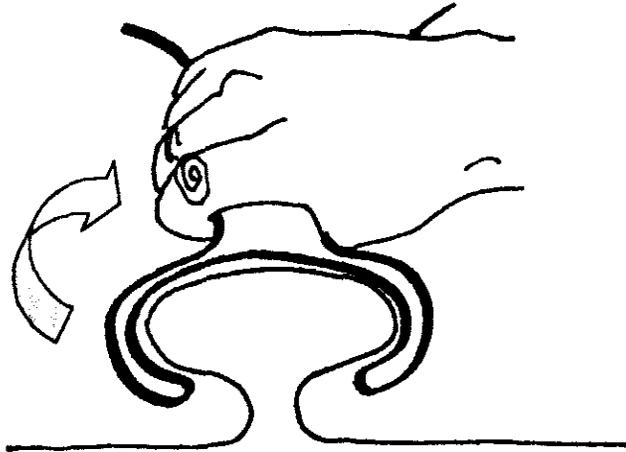
b. Technique [1,44]

Après avoir pratiqué une asepsie la plus complète possible de la région vulvaire et périnéale de la vache, le vétérinaire revêtu d'une casaque de vêlage à usage unique et de gants de fouille attrape la partie du placenta qui pend à la vulve. Il torsade les enveloppes fœtales ce qui exerce une légère traction sur le délivre et permet de guider son autre main jusqu'aux premiers cotylédons non encore détachés. Pour désengrener un cotylédon, il faut l'enserrer entre le pouce et l'index puis faire levier pour séparer de la caroncule maternelle un bord du cotylédon fœtal. Le désengrènement est ensuite complété en passant le pouce

1



2



3

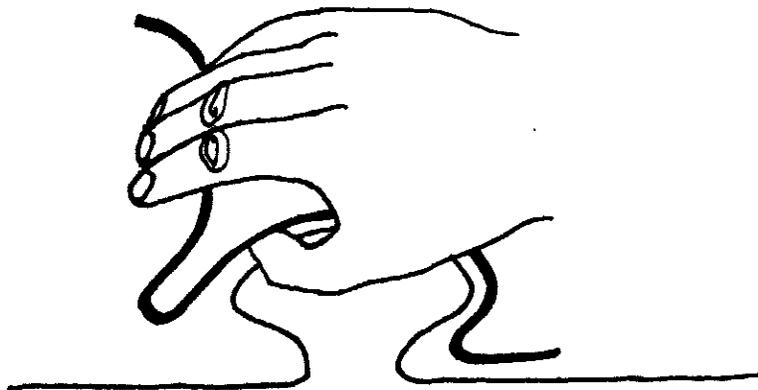


Figure 3 : Schématisation de la technique de désengrènement d'un cotylédon

- 1 : Schématisation d'un placentome : trait épais = cotylédon, trait fin = caroncule
- 2 : La main enserre le cotylédon et réalise un mouvement de levier (flèche)
- 3 : Le pouce ou l'index finit de séparer le cotylédon de la caroncule

sur toute la surface entre le caroncule et le cotylédon ce qui libère ce dernier (voir figure 3). Il faut répéter cette opération de proche en proche sur le maximum de cotylédons que l'on puisse atteindre et non encore détachés des deux cornes utérines tout en continuant à torsader les annexes à l'extérieur et à appliquer une légère traction sur le délivre. En général, lorsqu'un nombre suffisant de cotylédons est ainsi désengrené, la simple traction sur les annexes permet le détachement du reste des cotylédons et l'extraction totale du délivre.

NB : Si le placenta n'est pas visible à l'extérieur (rétention complète), l'opération est plus délicate et doit débuter par le désengrenement des cotylédons les plus proches du col et l'extraction des annexes ainsi libérées qui seront ensuite torsadées. La manœuvre se termine comme mentionné ci-dessus.

Si les cotylédons sont difficiles voire impossibles à détacher des caroncules maternelles, il ne faut surtout pas insister, car à ce moment là, on provoque des lésions et des hémorragies qu'il faut absolument éviter. Certains auteurs préconisent donc de revenir et d'essayer tous les jours jusqu'à ce que la délivrance soit facilement réalisable [2].

c. Résultats

Le traitement manuel assure la disparition des désagréments liés à la présence de la masse annexielle en putréfaction appendue à la vulve (détérioration de l'hygiène, odeur désagréable...). C'est pour cela qu'il est toujours très populaire auprès des éleveurs [58]. Cependant, de plus en plus de gens estiment qu'il est contre-indiqué dans toutes les situations car même s'il est effectué le plus délicatement possible, des lésions de l'endomètre et des hémorragies sont inévitables et favorisent l'apparition de septicémies mais aussi de métrites souvent sévères qui ont un effet néfaste sur la fertilité et les performances de reproduction en général [7,18,22,51,58,61,65]. De plus, il est très difficile d'assurer que la totalité du placenta a été extraite [58]. Il a aussi été montré qu'il y avait une plus grande quantité de bactéries dans l'utérus des vaches ayant eut un tel traitement par rapport à celui des vaches non traitées [7]. Cependant, l'impact négatif du traitement manuel sur la santé et la fertilité de l'animal est difficile à évaluer du fait de la grande variation dans l'expression clinique de la rétention placentaire, mais aussi dans le degré d'attachement du placenta à l'utérus et dans l'intensité de la réaction inflammatoire qui accompagne cette affection [7].

2. Le traitement médical

La critique du traitement manuel se faisant de plus en plus grande, d'autres traitements moins traumatisants ont été proposés.

a. Antibiothérapie

De très nombreux antibiotiques ont été utilisés sur des cas de rétention placentaire [2], parfois en association avec un traitement manuel, parfois seuls comme le préconisent certains auteurs, puisque le traitement manuel augmente le risque d'infection utérine [57]. Les traitements antibiotiques sont soit locaux (oblets, pansements sec, infusions...), soit généraux [44,61,71].

Si l'utilisation d'antibiotiques a largement contribué à faire chuter le taux de mortalité suite à une rétention placentaire [75], leur utilisation pour le traitement de celle-ci et de ses conséquences est aujourd'hui sujette à controverse. En effet, certains auteurs estiment qu'ils ne favorisent pas l'expulsion du délivre, et même au contraire la ralentissent en

inhibant les phénomènes de putréfaction des annexes fœtales [2,18,58]. Ce ralentissement pourrait être à l'origine de l'apparition de métrite contre laquelle l'utilisation d'antibiotiques que ce soit par voie locale ou générale serait inefficace [18,58]. De plus, certains antibiotiques comme l'oxytétracycline, largement utilisée en cas de non-délivrance, seraient irritants pour l'endomètre et pourraient le prédisposer à l'infection utérine [18,24]. L'intérêt de tels antibiotiques pour la thérapeutique de cette affection serait donc fortement diminué. Ainsi, l'antibiothérapie n'aurait pas spécialement d'effet positif sur les performances de reproduction suivant une rétention annexielle [20,58].

Il est cependant largement admis que les antibiotiques sont indispensables en cas de métrite aiguë et leur intérêt dans la thérapeutique anti-infectieuse en générale n'est pas remise en cause [2,18].

b. Traitements hormonaux

Les traitements hormonaux effectués sont essentiellement à base d'œstrogènes et sont supportés par le fait que la rétention placentaire est souvent associée à une déficience en cette hormone ou du moins à un problème dans le rapport progestérone/œstrogène [2,57].

Les œstrogènes seraient supposés, mais cela reste à démontrer, augmenter la réceptivité de l'utérus à l'ocytocine, et augmenter l'irrigation de cet organe, ce qui en favoriserait l'activité phagocytaire [2,58].

De ce fait, les œstrogènes, notamment le stilbœstrol et l'œstradiol, ont été très largement utilisés dans la thérapeutique de la rétention placentaire [58,61], mais il est unanimement admis maintenant que leur efficacité est très limitée [2,18,57,61,65,75]. Par exemple, le stilbœstrol ne diminue ni l'incidence ni la durée de la rétention placentaire [1]. De plus, ces hormones n'accélèrent pas le détachement du placenta et sont inefficaces dans la prévention des métrites [18,61].

Ils auraient en outre de nombreux effets secondaires (kystes ovariens, infections myométriales et des oviductes, mammites, passage de toxines dans la circulation générale...) et seraient, à forte dose, à l'origine d'une baisse générale de la fertilité [58,65]. Il est à noter que par ailleurs, l'utilisation du stilbœstrol a été interdite en production animale [58].

Pour certains, étant donné que l'action principale des œstrogènes serait de favoriser la motricité utérine, leur inefficacité dans le traitement de la non-délivrance n'est pas surprenante aux vues du très faible pourcentage de rétentions annexielles dues à une inertie utérine [61].

NB : la relaxine a aussi été proposée pour le traitement de la rétention placentaire, mais son efficacité n'a pas encore été évaluée [18].

c. Utilisation de produits utérotoniques

Parmi ces produits on peut citer l'ergot de seigle et ses dérivés, les β_2 -antagonistes, la PGF_{2 α} et ses analogues et l'ocytocine.

Les β_2 -antagonistes : essayés récemment, ils atténueraient l'incidence de la rétention placentaire post-césarienne. Cependant, ils ne diminueraient pas le taux global de non-délivrance [58].

L'ergot et ses dérivés : utilisés depuis très longtemps, ils ne le sont plus guère actuellement, notamment en Angleterre où aucune spécialité à base de ce produit n'existe. De plus, l'évaluation de leur efficacité est très variable suivant les études [58].

La PGF_{2α} et ses analogues : ce sont les produits les plus utilisés actuellement [58]. Cependant, leur efficacité est très discutée. Pour certains, ils sont à la fois efficaces dans l'accélération de l'expulsion du placenta et dans la prévention des complications de la rétention placentaire [8,44,74]. Pour d'autres en revanche, leur faculté même d'augmenter la motricité utérine au cours du post-partum immédiat n'est pas réelle, ce qui remet en cause leur utilisation dans le traitement de l'affection [21]. Pour PAISLEY et coll. [47], la remise en cause de leur efficacité serait plutôt due au fait que la non-délivrance a très rarement comme origine une inertie utérine. Même si les taux utérin et placentaire de PGF_{2α} des vaches ayant une rétention annexielle sont plus bas que ceux d'une vache ayant délivré normalement, il n'est pas sûr qu'un apport de prostaglandine exogène puisse corriger ce déficit local et donc accélérer la délivrance [58]. Les injections de PGF_{2α} au cours de la première semaine post-partum n'accélèrent pas le détachement du placenta [6,18,20].

De plus, les performances de reproduction ultérieures ne seraient pas spécialement favorisées après un traitement aux prostaglandines [18,20].

L'ocytocine : l'efficacité de cette hormone est elle aussi largement discutée. Certains auteurs estiment qu'elle est efficace [75], mais d'autres pensent le contraire [51,57,71]. Cependant, la plupart des auteurs ont un avis plus nuancé et affirment qu'elle est efficace uniquement si elle est administrée rapidement après le vêlage [1,2,21,44,65]. Il a en effet été prouvé qu'elle augmente la motricité utérine si elle est administrée dans les 24 heures suivant le part, mais que passé ce délai, l'utérus n'est plus réceptif à cette hormone et elle devient donc totalement inefficace [21].

Malgré cela, son efficacité dans le traitement de la rétention placentaire est incertaine pour plusieurs raisons. Premièrement, cette augmentation de la motricité utérine qu'elle provoque est très limitée dans le temps (elle dure environ 10 minutes après l'injection). Deuxièmement, l'ocytocine n'accélérerait pas le détachement du placenta. Troisièmement, le taux de non-délivrance ayant pour origine une inertie utérine est très faible, puisque la motricité utérine semble augmentée lors de non-délivrance [18,58].

Dans certains cas précis, l'ocytocine favorise la délivrance : par exemple quand un myorelaxant utérin a été utilisé lors d'une césarienne [58], ou quand la non délivrance a pour cause une inertie utérine provoquée par une hypocalcémie [65]. A ce moment-là, l'injection d'ocytocine est associée à l'administration de sels de calcium.

Comme pour les antibiotiques et les prostaglandines, l'utilisation d'ocytocine ne semble pas favoriser ni affecter les performances de reproduction ultérieures de l'animal [20].

d. Utilisation de la collagénase

A cause de l'efficacité mitigée des différents traitements de la rétention placentaire déjà existants, de nouveaux traitements ont été proposés et testés, notamment ceux à base de collagénase qui sont encore au stade d'étude.

Pour EILER [18], l'administration de collagénase bactérienne EC 3.4.24.3 permet de corriger de façon spécifique le manque de protéolyse des cotylédons. Ce traitement est plus efficace s'il est administré tôt (12 heures de rétention), mais peut quand même être entrepris avec un succès non négligeable jusqu'à 96 heures de rétention. De plus, en provoquant la liquéfaction des membranes, il augmente l'efficacité d'un éventuel syphonage utérin.

Cependant, PETERS et LAVEN [58] remarquent qu'une partie assez conséquente des vaches qui ont reçu ce traitement à base de collagénase, nécessitent quand même un traitement manuel néanmoins réalisé sans aucune difficulté.

e. Autres produits utilisés

De nombreux produits ont été utilisés pour traiter ou prévenir la non-délivrance mais ne le sont plus actuellement, comme par exemple les extraits hypophysaires [61].

Le calcium est encore utilisé si la rétention placentaire est due à une hypocalcémie et aurait une certaine efficacité [2]. Certains n'y croient pas du tout [51].

Des produits surtout homéopathiques (exemple : le WOMBYL®) sont encore très largement utilisés de nos jours pour aider la vache à se "nettoyer" après une non-délivrance [44,71].

Les lavages utérins avec des antiseptiques divers (chlorhexidine, iode) ont été proposés en alternative aux antibiotiques, pour éviter les délais d'attente liés à l'utilisation de ces derniers, mais aussi pour limiter le risque d'apparition de résistance des bactéries. Cependant, leur efficacité reste à démontrer et certains d'entre eux comme l'iode pourraient être irritants pour l'utérus et donc faire plus de mal que de bien [18,58].

3. Absence de tout traitement

Pour certains, le fait de traiter une vache qui présente une rétention placentaire n'est pas une évidence [18,61]. Si un traitement doit être effectué, il ne doit pas avoir d'effets néfastes sur la santé et la fertilité de la vache [37]. Pour ARTHUR et coll. [2] si la rétention n'est pas compliquée, il vaut mieux ne pas traiter pour éviter une éventuelle altération des performances de reproduction. Il faut à ce moment-là que l'éleveur rappelle son vétérinaire si la santé de l'animal se détériore, ou que ce dernier refasse une ou plusieurs visites systématiques pour apprécier l'évolution de l'état de santé de la vache.

Les effets du traitement (délivrance manuelle quand elle était réalisable plus antibiotiques intra-utérins) ont été comparés à ceux de l'absence de traitement. Il en ressort que les performances globales de reproduction étaient similaires entre les vaches traitées et les vaches non traitées. Néanmoins, les vaches qui n'avaient pas reçu de traitement présentaient plus fréquemment des problèmes d'endométrite et de repeat-breeding. Ainsi, il est clair que les vaches souffrant de rétention placentaire ont une fertilité réduite et que le traitement ne la rétablit pas. Il est pourtant préférable d'intervenir en cas d'une telle affection pour réduire les risques d'endométrite et de repeat-breeding et pour pouvoir déceler rapidement les premiers signes de mammites au cours de l'examen clinique. [37]

4. Autres traitements proposés

Il s'agit-là de méthodes anecdotiques qui ont pu être utilisées ou testées, mais qui ne sont plus pratiquées ou très peu de nos jours. On peut citer par exemple : la mise en place d'un poids au bout du délivre qui pend à la vulve pour accélérer son expulsion par la gravité, l'électrostimulation du myomètre pour augmenter les contractions utérines, l'acuponcture pour dilater le col, l'exercice... [2,18,44,58]

5. Importance du suivi

De nombreux auteurs insistent sur l'importance du suivi. Il est en effet conseillé, quel que soit le traitement réalisé de surveiller les écoulements vulvaires et l'état de santé des

vaches ayant eu une rétention placentaire, mais aussi de les revoir systématiquement entre le 20^{ième} et le 40^{ième} jours post-partum, suivant les auteurs, pour détecter toute anomalie de l'utérus et de son involution. Le traitement précoce de ces anomalies augmente en effet les chances d'avoir une reproduction ultérieure réussie [61,65,71].

Le suivi est d'autant plus important si on choisit de ne pas traiter l'animal, ou de faire uniquement un traitement médical. Dans ce cas, il est nécessaire de s'assurer que l'état de santé de l'animal, mais aussi de son utérus soient excellents. Cela nécessite plusieurs autres visites et peut donc revenir cher à l'éleveur [2].

Ainsi, les principaux traitements proposés ne réussissent pas toujours à accélérer l'expulsion du délivre ni à limiter les effets néfastes de la rétention placentaire sur la reproduction de l'animal. Il est ainsi difficile de déterminer une conduite idéale à tenir face à une telle affection. Personnellement, nous estimons que le traitement manuel doit être évité. S'il est néanmoins entrepris (exigence de l'éleveur, état de la vache...), il doit être réalisé avec le maximum de précautions possibles et doit être systématiquement interrompu si le détachement des cotylédons est difficile et avant l'apparition du moindre saignement. L'antibiothérapie nous semble indispensable pour éviter toute complication bactérienne. L'utilisation de produits utérotoniques comme la PGF_{2α} dans le post-partum immédiat nous paraît inutile du fait que l'inertie utérine n'apparaît pas comme une étiologie plausible de la non-délivrance. De plus, sa concentration plasmatique à ce moment là est généralement élevée. Ainsi, une injection de PGF_{2α} exogène n'augmentera pas cette concentration et n'aura donc certainement pas d'effet sur l'accélération de l'expulsion placentaire. Par contre, une injection de PGF_{2α} environ trois semaines après le vêlage, lorsque sa concentration plasmatique est redescendue à un taux normal, aura un effet utérotonique et contribuera à limiter les conséquences de la rétention annexielle.

B. Prévention

Etant donné que les différents traitements médicaux n'apportent pas pleinement satisfaction, des solutions ont été proposées pour essayer d'éviter l'apparition de la rétention placentaire.

1. Complémentation nutritionnelle

Partant du principe que la rétention placentaire pourrait avoir comme origine une carence en vitamine E et sélénium, des chercheurs ont essayé d'apporter systématiquement ces deux éléments aux vaches qui allaient mettre bas. Les résultats obtenus sont encore une fois contradictoires.

TRINDER et coll. [69] rapportent qu'une injection de vitamine E et sélénate de potassium un mois avant le vêlage a fortement réduit l'incidence de la non délivrance dans leur troupeau expérimental. Il est cependant à noter que ce troupeau présentait une forte carence en ces deux éléments.

Au contraire, VALLET [70] ne trouve pas d'effet concluant à l'injection systématique de sélénite de sodium et d'acétate de di- α -tocophérol à des vaches n'étant pas spécialement carencées, sur l'incidence de la non-délivrance. LOSSOIS quant à lui estime qu'un taux moyen de rétention (de l'ordre de 10%) ne doit pas faire penser en premier lieu à une carence en sélénium, et que l'administration de cet élément ne sera bénéfique qu'aux vaches réellement carencées [44].

2. Utilisation d'ocytocine

Il a été prouvé que l'ocytocine a un effet utérotonique (même s'il est faible et peu prolongé dans le temps) jusqu'à 72 heures après le part [21]. Du coup, elle est beaucoup utilisée juste après le vêlage en prévention de la rétention placentaire [58], mais les essais cliniques pour évaluer sa réelle efficacité dans le domaine ne sont pas très concluants.

En effet, il a été montré dans plusieurs études que l'administration, juste après le vêlage dystocique ou non, d'ocytocine aux doses de 20 UI [66] et 60 UI [38], de même que son injection dans l'artère utérine lors de césarienne [35] ne diminue pas de façon significative l'incidence de la non délivrance. Ceci remet donc en cause l'utilisation de l'ocytocine en prévention de la rétention annexielle et donne raison à LOSSOIS qui affirme que "l'utilisation [d'ocytocine à la mise bas], à grande échelle, n'est pas envisageable" [44].

3. Utilisation de la PGF_{2α} et de ses analogues

De nombreuses études ont été menées pour évaluer l'efficacité des prostaglandines et/ou de leurs analogues dans la prévention de la rétention placentaire. Les résultats obtenus sont assez variables.

Il a tout d'abord été montré, nous le savons déjà, que la PGF_{2α} ne stimule pas la motricité utérine si elle est administrée dans les jours suivant le vêlage [21]. De plus, dans leur étude, STEVENS et DINSMORE [66] n'ont pas mis en évidence une diminution significative du taux de non-délivrance chez les vaches ayant reçu une injection de PGF_{2α} une heure après le vêlage naturel ou induit. Il en est de même pour l'injection dans l'artère utérine de PGF_{2α} [35].

Plusieurs autres études ont au contraire montré que l'administration de PGF_{2α} ou d'analogue juste après le vêlage, induit ou non [29], ou pendant la césarienne [67] provoquait une diminution significative du taux de non-délivrance. Une confirmation de cet effet bénéfique des prostaglandines sur l'expulsion du délivre pourrait être amenée par l'expérience de WAELCHLI et coll. [74] dans laquelle ils montrent l'effet néfaste de l'injection, au cours de la césarienne, de flunixin meglumine (inhibiteur de la synthèse des prostaglandines) sur le taux de rétention annexielle. Ainsi, d'après BENCHARIF et coll. [6], le mode d'action de la PGF_{2α} et de ses analogues pour favoriser l'expulsion du placenta passerait plutôt par une activation de la phagocytose que par une stimulation de la motricité utérine.

Ceci dit, l'utilisation systématique des prostaglandines au vêlage reste très discutée [71], mais devrait être conseillée d'après WAELCHLI et coll. [74] après les vêlages dystociques, notamment les césariennes.

4. Conduite du troupeau

Il est évident que l'incidence des affections du post-partum et les performances de reproduction présentent de grandes variations entre les troupeaux. Cette observation permet de dire que la conduite d'élevage semble jouer un rôle plus importante dans la prévention de ces affections et de ces problèmes de reproduction que l'utilisation systématique de médicaments au moment du vêlage. Il convient notamment de maîtriser les problèmes d'alimentation, d'environnement, de stress, mais aussi les programmes de vaccination, de contrôle des maladies...[66].

5. Utilisation de collagénase

In vitro, il a été prouvé que la collagénase bactérienne EC 3.4.24.3 favorisait la protéolyse des cotylédons et qu'elle rendait plus facile la séparation des placentomes en une partie fœtale (cotylédon) et une partie maternelle (caroncule) [19,24]. Partant de cette observation, la collagénase a été proposée tout d'abord pour le traitement de la rétention placentaire (cf. supra) puis ensuite pour sa prévention.

Cependant, dans une de ces études [22], EILER ne peut pas prouver que l'injection de collagénase dans les vaisseaux ombilicaux durant la césarienne favorise l'expulsion du délivre, mais pressent que cette pratique contribue à aider à prévenir la rétention placentaire. L'infusion de collagénase directement dans l'utérus est par contre totalement inefficace que ce soit pour traiter ou pour prévenir la non-délivrance [18].

L'utilisation de la collagénase pour la prévention de la rétention placentaire constitue une nouvelle approche dans le domaine, ce qui nous a poussés, nous le verrons dans la deuxième partie de cette étude, à tester l'efficacité d'une autre voie d'administration de cette enzyme.

DEUXIEME PARTIE

**UTILISATION DE LA COLLAGENASE DANS LA
PREVENTION DE LA RETENTION
PLACENTAIRE CHEZ LA VACHE**

I. Rappels : collagène et collagénase

Le collagène est le principal élément protéique chez les Mammifères. Il représente en effet environ un quart du poids corporel normal. C'est plus précisément le principal élément fibreux de l'organisme. Nous le retrouvons dans tous les tissus conjonctifs de la peau, des tendons, des os, du cartilage, des dents mais aussi de nombreux autres organes comme l'utérus et le placenta. Le collagène, produit par les fibroblastes, est constitué de trois chaînes polypeptidiques α enroulées en une hélice régulière. Chacune des chaînes contient environ mille acides aminés organisés en séquences répétitives très particulières : nous retrouvons en effet une glycine tous les trois acides aminés, les autres étant soit des prolines et lysines, soit des hydroxyprolines et des hydroxylysines. Ainsi, suivant la nature de ces deux autres acides aminés nous pouvons distinguer plusieurs types de collagènes plus ou moins spécifiques de certains tissus (voir tableau 5). Sa structure hélicoïdale lui procure une importante élasticité, et les liaisons puissantes qui unissent les trois chaînes lui assurent une grande résistance. Ces deux propriétés lui permettent d'assurer son rôle de charpente des tissus, mais aussi de lui permettre de retrouver sa forme après une déformation plus ou moins prononcée. De plus, sa synthèse et sa dégradation contrôlées permettent le remodelage des tissus et organes, notamment au niveau de l'utérus au cours de la gestation et après la mise bas pour permettre l'involution utérine [52,68]

Tableau 5 : Différents types de collagènes d'après PASSARGE [52]

Type de collagène	Gène	Localisation	Chaîne	Molécule	Distribution tissulaire
I	COL1A1 COL1A2	17q21-22 7q21-22	α_1 [I] α_2 [I]	α_1 [I] $_2\alpha_2$ [I]	Derme, tendons, os, artères
II	COL2A1	12q13-14	α_1 [II]	α_1 [II] $_3$	Cartilage, vitré
III	COL3A1	2q31-22	α_1 [III]	α_1 [III] $_3$	Derme, artères, utérus
IV	COL4A1 A4	13q33-34	α_1 [IV] α_2 [IV]	$[\alpha_1] \alpha_2$ $[\alpha_1]_3[\alpha_2]_3$	Membrane basale

La dégradation du collagène est assurée par les collagénases. Ces enzymes appartiennent au grand groupe des métalloprotéinases regroupant notamment les collagénases, les gélatinases, les stromelysines et autres protéases. Les différentes collagénases présentent une spécificité de substrat qui n'est néanmoins pas absolue. En effet, une même collagénase peut dégrader plusieurs types de collagènes (voir tableau 6) [13]. Les collagénases sont essentiellement produites par les fibroblastes, les leucocytes et les cellules myométriales [18], mais aussi par certaines bactéries comme *Clostridium histolyticum*. C'est cette collagénase d'origine bactérienne qui est utilisée dans les différents protocoles expérimentaux dont le nôtre. Grâce à leur activité enzymatique, les collagénases vont jouer un rôle important dans tous les phénomènes comportant une fonte tissulaire comme par exemple l'involution utérine. BALBIN et coll. [3] ont montré par exemple que la collagénase de type II (MMP-8) semble indispensable dans le processus d'involution utérine chez la souris.

Tableau 6 : Quelques exemples de métalloprotéinases (modifié d'après DONG et coll. [13])

Sous famille	Masse moléculaire	Localisation du gène	Substrats
Collagénases			
MMP-1	54007	Chromosome 11	Collagènes I, II, III, VII et X, gélatine, liens protéiques
MMP-8	53412	Chromosome 11	Collagènes I, II et III, liens protéiques
MMP-13	53819	Chromosome 11	Collagènes I, II et III
Gélatinases			
MMP-2	73882	Chromosome 16	Gélatines, collagènes I, IV, V, VII, X et XI, fibronectine
MMP-9	78427	Chromosome 20	Gélatines, collagènes IV, V et XIV, élastine

Après ces brefs rappels biochimiques, nous allons nous pencher sur les études que EILER et son équipe ont mené sur l'utilisation de la collagénase en thérapeutique et notamment sur son utilisation dans le traitement et la prévention de la rétention annexielle chez la vache.

II. Travaux de EILER sur la collagénase

Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation de la collagénase bactérienne EC 3.4.24.3 pour le traitement et/ou la prévention de la rétention placentaire a été proposée et se trouve en cours d'étude. Ceci est essentiellement dû aux travaux de EILER et de son équipe.

Partant de l'hypothèse que l'une des principales causes de la non-délivrance était un manque de dégradation du collagène qui lie les cotylédons aux caroncules, ils ont mené différentes études tout d'abord pour confirmer cette hypothèse, puis pour montrer l'intérêt de cette enzyme dans le traitement et/ou la prévention de la rétention annexielle.

A. Evaluation de l'effet de la collagénase sur le détachement placentaire *in-vitro* [19]

MATERIELS ET METHODES

Pour évaluer ces effets, une série de quatre expériences a été réalisée. Pour ce faire, ils utilisent des placentomes provenant de vaches portant des fœtus avancés (le plus proche du terme possible) collectés dans un abattoir local et transportés le plus rapidement possible au laboratoire.

Ils cathétérissent le vaisseau ombilical le plus important et ligaturent les autres, s'ils sont visibles. Ceci va permettre une perfusion profonde. Les placentomes ainsi préparés sont perfusés à l'aide de sang veineux frais de bovin oxygéné.

Ils mesurent le degré d'attachement entre les caroncules et les cotylédons par une technique manométrique. Cette technique consiste à insérer un petit ballon relié à un manomètre entre le cotylédon et le caroncule. Le ballon est gonflé jusqu'à provoquer la séparation de ces derniers. A ce moment-là, la pression indiquée par le manomètre s'annule. La pression maximale mesurée juste avant qu'elle ne s'annule correspond à la force nécessaire pour séparer le cotylédon du caroncule.

Ensuite, ils déterminent les quantités d'azote (correspondant aux protéines totales) et d'hydroxyproline (plus spécifique du collagène) issues des cotylédons et caroncules par des méthodes biochimiques.

Expérience n°1 : Effet protéolytique de la collagénase

Ils mettent en incubation de fines sections de placentome pendant quatre heures à 38°C et à pH=7,2 dans du sérum physiologique contenant de la collagénase à différentes concentrations (0, 15, 30, 60, 120, 600, 1200 U/g de placentome). Les quantités d'azote et d'hydroxyproline sont mesurées.

Expérience n°2 : Effet de la collagénase sur le détachement des cotylédons

Ils utilisent ici des cotylédons isolés et maintenus à 5°C pendant 24 heures.

Temps/effet : ils réalisent une injection de sérum physiologique ou de sérum physiologique plus collagénase à 825 U/mL par l'intermédiaire du vaisseau ombilical cathétérisé (le volume injecté correspond à 10% du poids du placentome), puis ils placent les placentomes en incubation à 38°C pendant 0, 4, 8, 12 heures. Ils mesurent ensuite la force nécessaire pour séparer les cotylédons des caroncules ainsi que les quantités d'azote et d'hydroxyproline libérées.

Dose/effet : ils effectuent une procédure similaire avec des doses croissantes de collagénase (200, 400, 600, 800 U/mL) et un temps unique d'incubation (4 heures).

Expérience n°3 : Effet de la hyaluronidase sur le détachement des cotylédons

Procédure générale identique à celle de l'expérience n°2.

Temps/effet : hyaluronidase à 825 U/mL, temps d'incubation de 0, 4, 8 heures.

Dose/effet : hyaluronidase à 400, 825 et 8250 U/mL.

Effet synergique : collagénase à 825 U/mL plus hyaluronidase à 825 U/mL, temps d'incubation de 4 heures.

Expérience n°4 : Comparaison d'une injection unique et d'une perfusion de collagénase

Un groupe de placentomes reçoit une injection (dont le volume correspond à 10% du poids du placentome) de collagénase à 60 U/g de placentome (ce qui correspond à environ 4000 U de collagénase par placentome) suivie 15 min après d'une perfusion de sang ne contenant pas de collagénase pendant 2 heures.

Un autre groupe de placentomes est perfusé avec du sang contenant de la collagénase à 100 U/mL pendant 2 heures 15 min.

Les groupes témoins sont constitués de placentomes non perfusés et de placentomes perfusés uniquement avec du sang ne contenant pas de collagénase.

RESULTATS

Expérience n°1 : Ils trouvent une relation dose/effet de la collagénase sur la libération d'azote et d'hydroxyproline. A la dose maximale de collagénase (1200 U/g), la quantité d'hydroxyproline mesurée est multipliée par 94, alors que celle d'azote n'est multipliée que par 6,6.

Expérience n°2 : L'effet de la collagénase sur le détachement du cotylédon lors d'une injection dans un vaisseau ombilical est significatif. Il est évident dès 4 heures et augmente avec le temps. A 12 heures, ils n'ont pas pu réaliser leur méthode de mesure manométrique du fait de la dégradation trop avancée du cotylédon. L'effet de la collagénase sur le détachement du cotylédon augmente avec la concentration de l'enzyme.

Expérience n°3 : La hyaluronidase n'a aucun effet sur la séparation du cotylédon du caroncule quelque soit le temps et la concentration étudiés. De plus, cette enzyme n'induit pas la protéolyse du placentome. L'association de la collagénase et de la hyaluronidase n'a pas d'effet supérieur par rapport à la collagénase seule sur la séparation du cotylédon du caroncule.

Expérience n°4 : Les effets d'une injection unique et d'une perfusion de collagénase sur la séparation du cotylédon du caroncule sont identiques. Ceci leur paraît surprenant puisque la collagénase en injection unique a été flushée par du sang sans collagénase.

DISCUSSION

La séparation du cotylédon du caroncule est corrélée à la dégradation des protéines, mais surtout à celle du collagène du placentome. Ils suggèrent ainsi que la collagénolyse constitue une part importante du mécanisme de détachement du cotylédon du caroncule.

L'effet durable d'une injection unique de collagénase est très intéressant pour ses applications pratiques, mais aussi pour leur permettre d'émettre une hypothèse séduisante : le placenta a besoin d'un pulse unique de collagénase lors du processus de naissance. Ils supposent que ce pulse se produit 9 heures avant l'expulsion du délivre ou lors du travail. Problème : quelles sont les sources de la collagénase endogène ?

L'utilisation de la collagénase en thérapeutique vétérinaire leur semble ainsi tout à fait envisageable : 4000 U de collagénase par placentome après 12 heures d'incubation exercent un effet important sur la protéolyse et la séparation du cotylédon. Ils estiment qu'il faudrait donc environ 240000 U de collagénase dans 1000 ml de sérum physiologique pour favoriser la protéolyse et la séparation d'un placenta entier lors de non-délivrance.

B. Mise en application *in-vivo* [20]

Ayant précédemment démontré l'effet de la collagénase sur des placentomes isolés, EILER et son équipe ont ensuite essayé de traiter des vaches présentant une rétention placentaire en leur injectant de la collagénase par l'intermédiaire des vaisseaux ombilicaux. Pour eux, l'avantage d'une telle voie d'administration est qu'elle permet un apport de l'enzyme directement à l'endroit où il y en a besoin, sans affecter la physiologie de l'animal. De plus, la collagénase présente une haute spécificité de substrat et une importante activité aux températures et pH corporels.

MATERIELS ET METHODES

Pour ces expériences, ils utilisent des vaches présentant des rétentions annexielles induites (IRFM) et des vaches présentant des rétentions annexielles non induites (NRFM). Il réalisent l'induction de la rétention placentaire de la manière suivante : au cours du dernier tiers de gestation les animaux reçoivent une injection IM de dexaméthasone associée à de la PGF_{2α}. Cette injection provoque la parturition dans les 73 ± 32 heures, suivie à plus de 75% de non-délivrance.

Expérience n°1 : Injection de la collagénase dans les vaisseaux ombilicaux

D'une main, le cordon ombilical est repéré, puis à l'aide des deux mains il est amené précautionneusement à la vulve. Les artères ombilicales sont localisées puis l'une des deux ou les deux est(sont) cathétérisée(s). Les autres vaisseaux ombilicaux visibles sont clampés. 200000 U de collagénase dans 1000 ml de sérum physiologique sont injectés. Cette manœuvre leur prend environ 25 min.

Pour les IRFM : 14 reçoivent de la collagénase et 12 reçoivent uniquement du sérum physiologique, entre 24 et 36 heures de rétention.

Pour les NRFM : 27 (dont 16 traitées par des praticiens) reçoivent de la collagénase et 24 (dont 3 traitées par des praticiens) reçoivent uniquement du sérum physiologique, toujours entre 24 et 72 heures de rétention.

Expérience n°2 : Injection de collagénase dans la veine jugulaire

Six vaches laitières présentant une rétention placentaire induite reçoivent une injection dans la veine jugulaire de 2200000 U de collagénase dans 1000 ml de sérum physiologique, sans calcium ajouté. Cette injection est effectuée en trente minutes, entre 24 et 36 heures de rétention.

Douze vaches témoins reçoivent uniquement 1000 ml de sérum physiologique.

Ils effectuent une prise de sang sur chaque animal une fois par semaine pendant trois semaines pour faire un bilan hématologique et des examens cliniques deux fois par semaine pendant quatre semaines.

L'avancement de la délivrance est observé toute les 8 heures pendant les 48 premières heures, puis une fois par jour jusqu'à l'expulsion complète du placenta.

RESULTATS

Expérience 1 : Grande efficacité du traitement après 36 heures. En effet, à ce stade-là, 71% (10/14) des IRFM et 85% (23/27) des NRFM ont expulsé leur placenta, alors qu'aucune des vaches témoins ne l'a fait dans cet intervalle.

Expérience n°2 : Trois des six vaches traitées ont expulsé leur délivre dans les 36 heures, alors qu'aucun des animaux témoins ne l'a fait dans cet intervalle.

Aucune des six vaches traitées ne présente de variations hématologiques notables, ni de signe de maladie ou de baisse d'appétit.

DISCUSSION

D'après eux, ce traitement est très efficace, facile, sans danger, limité à l'organe et présente un potentiel thérapeutique important. Il est applicable dès que le diagnostic est porté, mais le plus tôt est le mieux pour l'animal. De plus, il ne faut pas attendre trop longtemps car les vaisseaux ombilicaux se bouchent après deux ou trois jours de rétention. Ils estiment que la procédure est facile et peut être exécutée par un vétérinaire seul en 25 minutes. Le coût de ce traitement se situe entre 15 et 20 \$ par vache (pour 200000 U d'enzyme). Il se peut que la dose puisse être diminuée, mais avec 100000 U ils ont obtenu de mauvais résultats.

Ils expliquent la résistance au traitement (15% des NRFM et 29% des IRFM) par l'existence dans l'utérus d'un système anti-collagénase intrinsèque ou acquis qui provoquerait une inhibition de l'action de la collagénase.

L'absence d'effets secondaires ne les surprend pas du fait de l'existence de ce système anti-collagénase. Par contre, on ne sait pas si des phénomènes d'immunisation peuvent apparaître en cas de traitement répété sur une rétention placentaire suivante.

Ils estiment que cette voie d'administration permet d'apporter de façon sélective de la collagénase dans le placentome. Cependant, le lieu exact de l'action de cette enzyme n'a pas été défini dans leur étude. Supposition : l'enzyme pénètre d'abord dans la matrice cotylédonaire, puis infiltre l'interface entre cotylédon et caroncule et enfin le caroncule.

Ils envisagent maintenant d'administrer par cette voie une association de collagénase et d'antibiotiques ou d'autres protéases. Mais ces derniers pourraient tout aussi bien inactiver la collagénase.

C. Evaluation de l'association collagénase-oxytétracycline [24]

Les tétracyclines sont connues pour inhiber les collagénases de différents types de cellules. Or, cette famille d'antibiotiques est couramment utilisée pour combattre ou prévenir les infections utérines qui surviennent fréquemment après une non-délivrance. Après avoir montré l'efficacité de la collagénase dans le traitement de la rétention placentaire, les équipes de EILER ont réalisé des expériences pour évaluer les interférences possibles entre les tétracyclines et le traitement à base de collagénase.

MATERIELS ET METHODES

Expérience n°1 : Evaluation *in-vitro* de cette association.

Pour cela, ils utilisent des placentomes (288) issus de 12 vaches dans leur troisième trimestre de gestation. Ils répartissent ces placentomes en huit groupes : 1 : saline uniquement, 2 : collagénase à 1,2 U/mL*, 3-5 : collagénase à 1,2 U/mL* plus oxytétracycline à 1,0 U/mL, 0,1 U/mL*, 0,01 U/mL*, 6-8 : oxytétracycline à 1,0 U/mL*, 0,1 U/mL*, 0,01 U/mL*. (NB : * mL de sérum physiologique).

Ils utilisent ensuite exactement la même procédure de perfusion et de mesure que pour les expériences 2 et 3, décrites plus haut, sur l'évaluation de l'effet de la collagénase et de la hyaluronidase.

Expérience n°2 : Evaluation du passage dans le sang et le lait

Quatre vaches souffrant de rétention placentaire après césarienne ou non reçoivent une injection dans l'artère ombilicale de 200000 U de collagénase dans 1 L de saline plus 0,1 ou 1,0 g d'oxytétracycline. Lors de l'injection, les membranes étaient fermement attachées.

Ils prélèvent des échantillons de sang et de lait (quand c'était possible) à 0 (juste avant l'injection), 3, 24 et 54 heures après le traitement. Puis le plasma et le lait sont analysés à l'aide de techniques servant à détecter les résidus d'antibiotiques.

RESULTATS

Expérience n°1 : Ils ne trouvent pas de différence de pression nécessaire pour séparer le cotylédon du caroncule entre les groupes 2 à 5. Ces groupes ont nécessité beaucoup moins de pression que les groupes 1 et 6 à 8 qui ne sont par ailleurs pas significativement différents entre eux.

La quantité d'hydroxyproline qu'ils ont mesurée est plus importante dans les groupes 2 à 5 que dans les groupes 1 et 6 à 8. L'oxytétracycline n'inhibe pas la collagénase.

Les quantités de nitrogène mesurées sont similaires dans tous les groupes.

Expérience n°2 : Les résultats des tests sur les résidus d'antibiotiques dans le plasma et dans le lait sont tous négatifs à 0, 3, 24 et 54 heures.

DISCUSSION

Ils en concluent que l'oxytétracycline n'inhibe pas la collagénase. Par contre, l'effet du chlorure de calcium utilisé dans la solution de collagénase sur l'activité antimicrobienne de l'oxytétracycline n'a pas été évalué ici (l'effet négatif des sels de calcium

sur l'absorption intestinal des tétracyclines est bien connu, mais leur effet sur les injections intra-placentales de tétracycline nécessitent plus d'investigations).

Ils justifient l'utilisation d'oxytétracycline par cette voie par le fait que les membranes fœtales ainsi retenues constituent un milieu favorable à la multiplication bactérienne. Mais l'efficacité de l'association de la collagénase (détachement des membranes) et de l'oxytétracycline (contrôle des infections bactériennes) reste hypothétique puisque les effets de l'oxytétracycline, par cette voie d'administration, sur la colonisation bactérienne des membranes fœtales ne sont pas connus.

Cependant cette voie d'administration d'antibiotiques présente un avantage : ils ne sont pas retrouvés dans la circulation générale. De plus, quand les membranes sont expulsées, la source d'antibiotiques est elle aussi évacuée de l'organisme.

La collagénase est une enzyme calcium-dépendante. L'oxytétracycline pourrait l'inhiber en chélatant le calcium. Ils expliquent la non-inhibition observée ici par une différence structurale de la collagénase bactérienne qui empêcherait l'oxytétracycline de fixer le calcium, ou par une quantité trop faible d'oxytétracycline utilisée par rapport à la quantité de collagénase.

D. Prévention de la rétention placentaire par injection de collagénase dans les artères ombilicales lors de césarienne [22]

Partant du fait que la césarienne est fréquemment suivie de non-délivrance (jusqu'à 60% de rétention placentaire post-césarienne dans leurs conditions d'étude), EILER et son équipe ont imaginé d'appliquer leur traitement à base de collagénase administré par les vaisseaux ombilicaux au cours d'une telle intervention.

Cependant, injecter une telle enzyme dans un utérus qui vient juste d'être incisé pourrait ralentir sa cicatrisation, voire l'endommager encore plus ou le perforer. L'objectif de leur étude a donc été de montrer l'innocuité de ce traitement, mais aussi de déterminer son efficacité.

MATERIELS ET METHODES

Pour cela, ils utilisent 35 vaches de races différentes (allaitantes/laitières). Parmi ces animaux 25 sont des contrôles rétrospectifs (c'est-à-dire des vaches sur lesquelles des césariennes ont été réalisées, sans injection de collagénase) et 10 font partie de l'essai proprement dit (dont 2 césariennes pour dystocie et 8 césariennes de démonstration après induction à la dexaméthasone et aux PGF_{2α}).

Les césariennes sont effectuées par différents groupes de chirurgiens (étudiants) encadrés par un assistant ("senior"). Après extraction du veau, ils cathétérisent les deux artères ombilicales qui reçoivent chacune 500 ml de la solution à tester (200000 U de collagénase dans 1000 ml de sérum physiologique). Ils suturent ensuite l'utérus à l'aide d'un surjet unique inversant et la césarienne est complétée de manière classique.

Les vaches témoins retournent dans leur élevage après 48 heures, les éleveurs devant les surveiller. Les vaches de l'essai restent à la clinique de l'université et l'avancement de la délivrance est observé toutes les 4 à 6 heures. Après la délivrance, certaines rentrent dans leur élevage tandis que d'autres restent à la clinique de l'université pour observation.

RESULTATS

Aucune des vaches ayant reçu leur traitement à base de collagénase n'a présenté de complication.

20% des animaux traités n'avaient pas délivré dans les 36 heures.

60% des animaux non traités ne l'avaient pas fait dans le même laps de temps. La plupart du temps, ils n'ont pas pu connaître la durée de rétention dans le groupe contrôle.

La reconnaissance des artères est facile d'après eux et l'injection dure environ 8 minutes.

Il ont eu un cas de mortalité post-césarienne dans le groupe contrôle et ils ont noté quelques oedèmes mineurs dans la partie ventrale de l'incision et quelques abcès de paroi dans le groupe expérimental.

DISCUSSION

Leur traitement est donc bien toléré, ne retarde pas la cicatrisation de l'utérus et ne provoque pas de complication. Les constantes sanguines, biochimiques et les paramètres biologiques qu'ils ont observé sont inchangés par leur traitement.

Par contre, ils n'ont pu prouver dans cette étude l'efficacité de cette voie d'administration de la collagénase lors de césarienne.

Ils justifient ici leur choix de 36 heures pour le délai pathologique de rétention placentaire par le fait que la plupart des vaches n'ont pas eu un travail normal avant la réalisation de la césarienne et que 8 des 10 vaches traitées ont été induites, ce qui provoque un fort taux de non-délivrance.

Ils supposent que le mécanisme conduisant à la rétention annexielle après une césarienne pourrait correspondre à un défaut d'activation de la collagénase au niveau des placentomes dû aux agressions subies par l'utérus ou le placenta au cours de l'intervention.

C'est essentiellement cette impossibilité de prouver l'efficacité de son protocole qui nous a amené à mettre en doute le bien fondé du choix de la voie ombilicale pour administrer la collagénase au cours de la césarienne et qui nous a permis de mettre au point un protocole utilisant une voie d'administration qui nous semblait plus adaptée à ce type de chirurgie.

III. Travaux personnels : essai de prévention de la rétention placentaire par injection de collagénase dans l'artère utérine au cours de la césarienne

A. Rappels anatomiques et histologiques

1. L'utérus [4,54]

L'utérus, organe de la gestation, fait suite au vagin par l'intermédiaire du col. Il est constitué de plusieurs parties dont le corps et les cornes. C'est certainement l'organe qui subit le plus grand nombre de variations tout au long de la vie de l'individu, que ce soit au cours des cycles sexuels, mais aussi et surtout au moment de la gestation.

a. L'utérus en dehors de la gestation

Il est toujours de très petite taille à la naissance et reste de faible volume jusqu'à la puberté. L'utérus fonctionnel de la vache adulte est de type *bipartitus*, c'est-à-dire qu'il est unifié sur une courte partie caudale (corps) et se prolonge crânialement par deux très longues cornes qui constituent ainsi la majeure partie de l'organe. Ces cornes mesurent entre 35 et 40 cm. Elles sont accolées et unies par du tissu conjonctif et musculaire dans leur partie caudale avant de se raccorder au corps. Ainsi, extérieurement, elles semblent plus courtes et le corps plus long qu'ils ne le sont en réalité (voir figure 4).

L'utérus se situe essentiellement dans la cavité abdominale (seuls le col et une petite partie du corps se trouvent dans la cavité pelvienne, posés sur le pubis), dans laquelle il est maintenu par les deux ligaments larges droit et gauche qui s'insèrent d'un côté sur la petite courbure de leur corne respective et sur les bords ventro-crâniens du corps et de l'autre côté sur les parois dorsales de l'abdomen et du bassin.

La paroi de l'utérus est constituée de trois tuniques concentriques qui sont de l'intérieur vers l'extérieur :

- la muqueuse ou endomètre qui contient de nombreuses glandes
- la musculeuse ou myomètre constituée de fibres musculaires lisses longitudinales et transversales
- la séreuse ou périmètre très riche en vaisseaux sanguins.

On peut noter la présence dans chaque corne de nombreux replis longitudinaux de la muqueuse utérine qui se différencient par endroit en quatre rangées longitudinales de caroncules plus ou moins rondes et de petite taille (voir figure 5).

Les variations subies par l'utérus au cours du cycle sexuel consistent essentiellement en un renforcement de la consistance de l'organe due à une augmentation de la tonicité du myomètre et en une hyperplasie des glandes de l'endomètre. Ces variations sont peu significatives par rapport à celles se produisant lors de la gestation

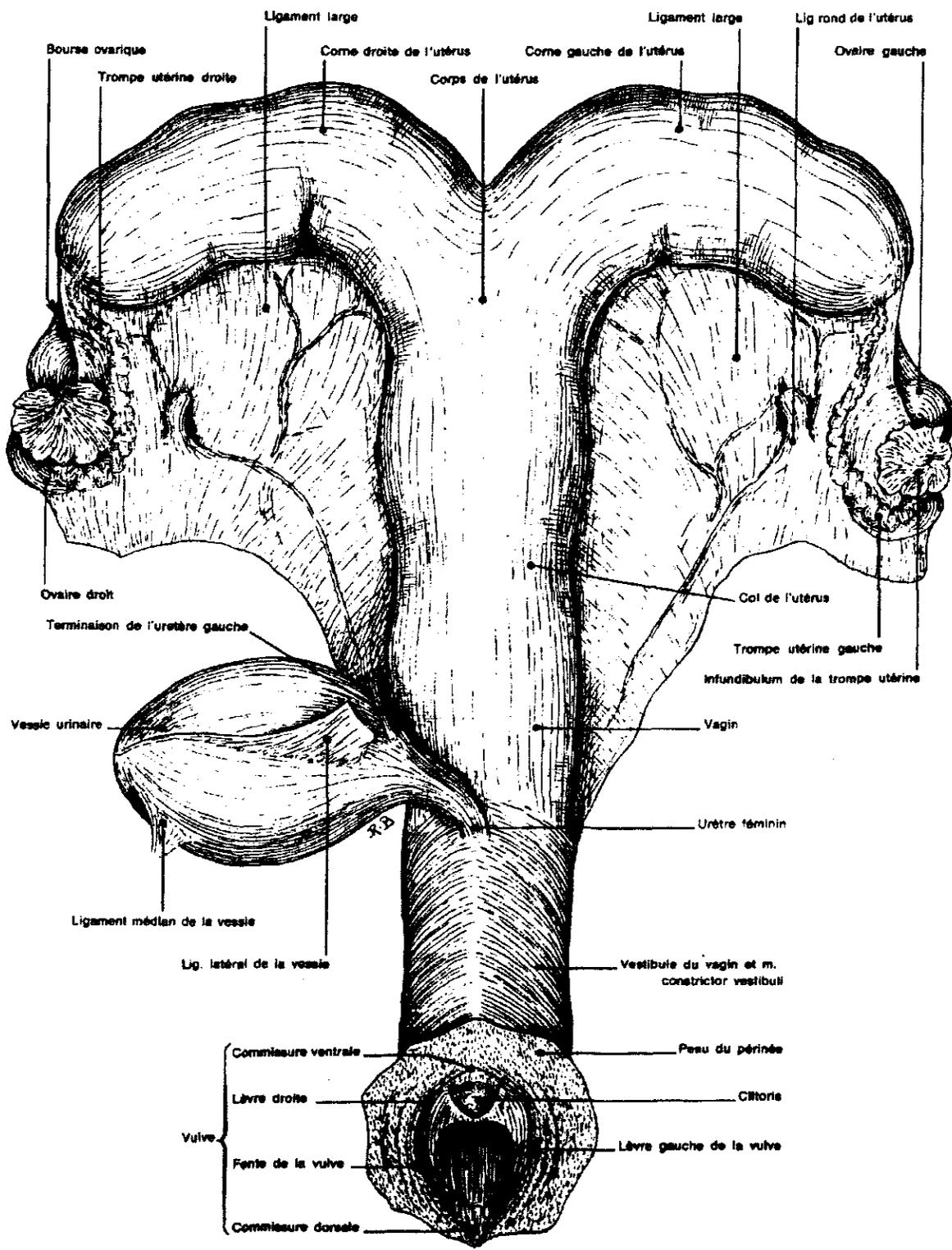


Figure 4 : Conformation extérieure de l'appareil génital isolé d'une vache (d'après BARONE [4])

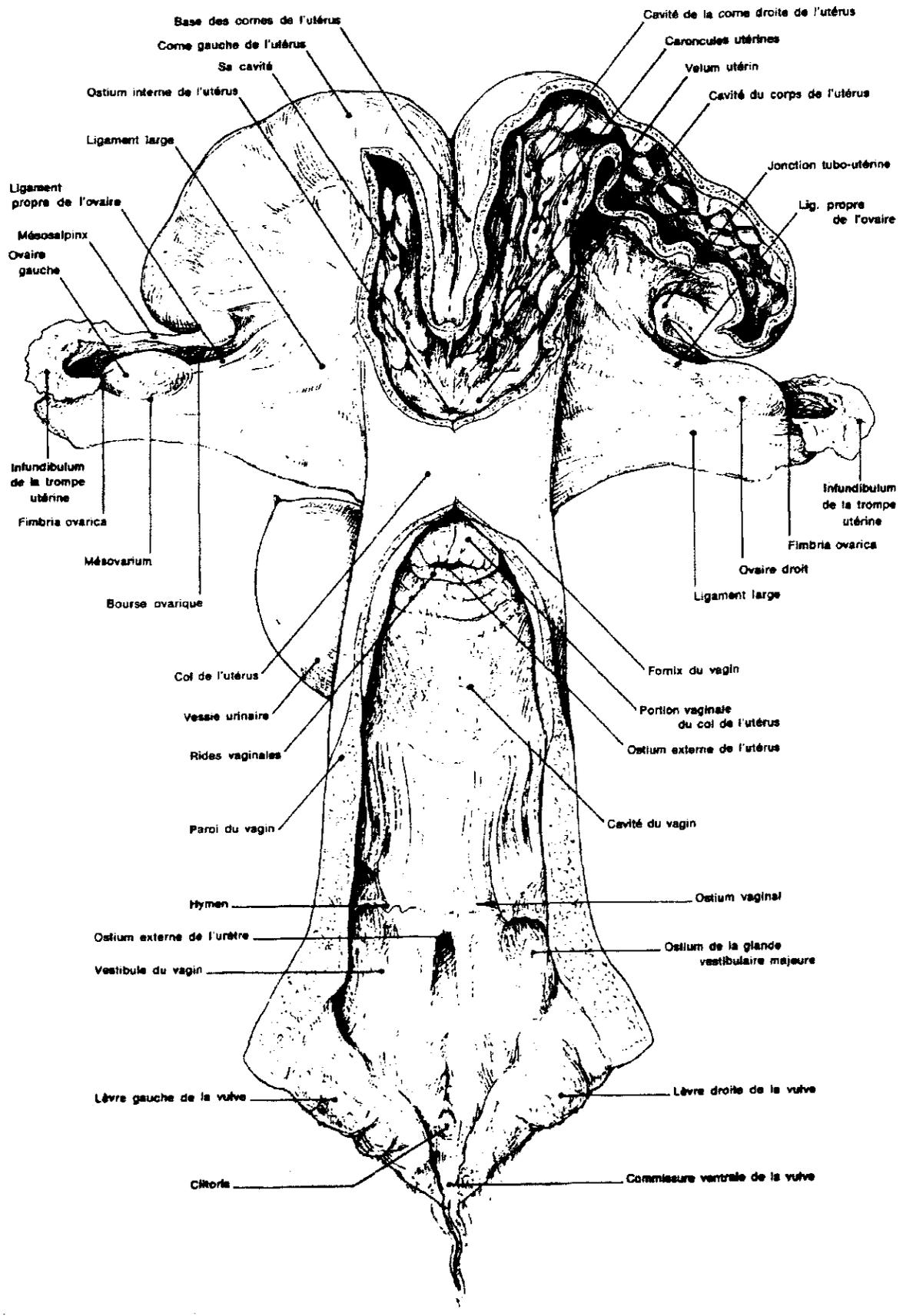


Figure 5 : Conformation intérieure de l'appareil génital d'une vache (vue dorsale après ouverture et étalement de l'utérus, du vagin et du sinus uro-génital) (d'après BARONE [4])

b. L'utérus gravide

Statistiquement, c'est la corne droite qui a le plus de chance de recevoir le conceptus. C'est donc elle qui va subir les plus importantes variations. En effet, la corne gravide va voir, au cours de la gestation, sa taille augmenter fortement que ce soit en longueur (elle peut atteindre deux mètres) ou en diamètre (il peut atteindre 1,3 mètres). Elle plonge dans la cavité abdominale, ce qui place les ovaires hors d'atteinte par voie rectale. Le poids de l'utérus passe de 500 g à environ 10 kg au moment du terme. Sa capacité quant à elle passe de 200 mL à 55 L. A ce moment-là, l'utérus gravide ressemble à un énorme sac recourbé correspondant à corne gravide dont la partie moyenne se trouve en position crâniale et l'extrémité ovarienne repliée en direction dorso-caudale). Ce sac présente un petit diverticule qui correspond à la corne non gravide (voir figure 6).

L'épaisseur de la paroi diminue bien que la musculature lisse prenne de l'importance par augmentation du nombre de fibres musculaires. La musculature lisse des ligaments larges augmente aussi pour assurer le maintien de l'organe qui devient de plus en plus lourd. Cependant, ces deux ligaments ne soutiennent en fin de gestation que le tiers caudal de l'utérus, ce qui laisse les deux tiers crâniaux libres dans la cavité abdominale. Cette relative liberté permet d'expliquer en partie la fréquence importante de la torsion utérine dans l'espèce bovine.

Les caroncules déjà présentes avant la gestation subissent un important développement et deviennent pédiculées. Elles vont permettre la fixation du placenta en s'associant aux cotylédons fœtaux. L'ensemble caroncule plus cotylédon forme une unité fonctionnelle appelée placentome au niveau de laquelle vont s'effectuer les échanges fœtaux-maternels. En fin de gestation, le nombre de placentomes se situe aux alentours de 100. Les plus gros peuvent atteindre voir dépasser la taille d'un poing et pèsent en moyenne 300 g.

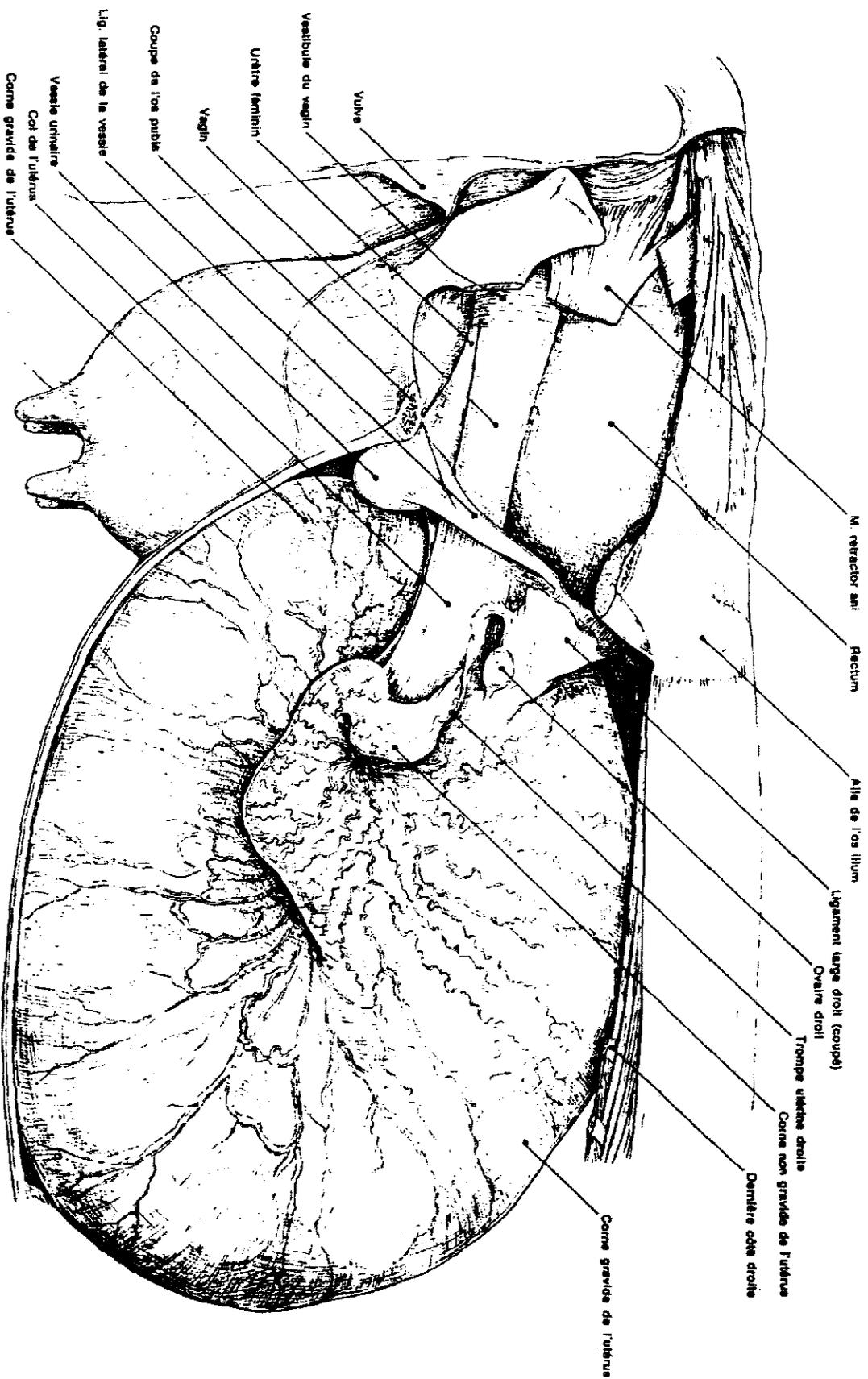


Figure 6 : Appareil génital d'une vache gravide (organes en place, au huitième mois de la gestation, vue latérale droite) (d'après BARONE [4])

2. L'irrigation artérielle de l'utérus [4,5,17,54]

L'irrigation de l'utérus est assurée par deux systèmes de trois artères (un droit et un gauche) : le rameau utérin de l'artère ovarique qui alimente la partie crâniale de la corne correspondante, l'artère utérine qui irrigue la majeure partie de la corne et du corps et le rameau utérin de l'artère vaginale qui se distribue au col et à une petite partie caudale du corps. Ces artères échangent entre elles de faibles anastomoses.

Tous les auteurs s'accordent à dire que, chez les Ruminants, l'artère utérine se distribue entièrement et uniquement à l'utérus et qu'elle assure à elle seule la quasi-totalité de l'irrigation de cet organe (voir figure 7 et 8). Cette considération est extrêmement importante pour notre étude.

Au cours de la gestation, l'artère utérine présente un développement important. Sa longueur double et son diamètre peut atteindre celui d'un pouce. Elle est caractérisée par des vibrations appelées frémissement ou thrill, ce qui rend sa localisation relativement aisée. Chaque artère utérine issue de la base de l'artère iliaque interne correspondante est très flexueuse et se divise ensuite en un rameau caudal et un rameau crânial (bien plus important que le précédent) qui se subdivisent à leur tour pour former un double système d'arcades anastomosiques le long de la petite courbure de chaque corne et des bords ventro-latéraux du corps et du col. Les ramuscules utérins qui s'en échappent assurent l'irrigation des caroncules de façon indépendante pour chaque corne. Il existe néanmoins quelques anastomoses inter cornuales transversales. Ces anastomoses sont essentiellement situées sur la face dorsale du corps et du col et relient les deux systèmes d'arcades ventro-latérales (voir figure 9).

On peut donc conclure que la majorité des caroncules reçoivent du sang provenant de l'artère utérine et notamment de son rameau crânial

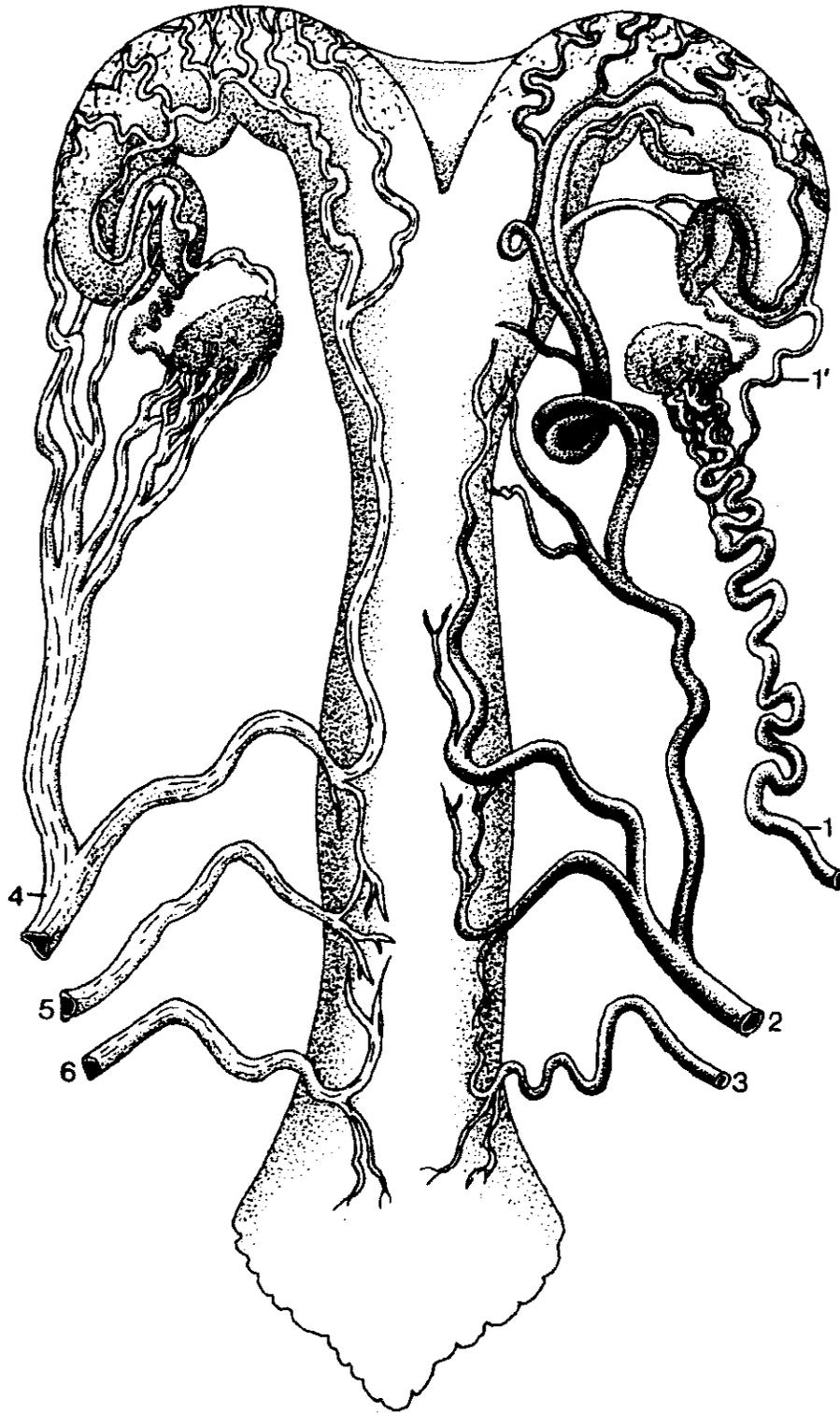


Figure 7 : Vue ventrale de l'irrigation veineuse (à gauche) et artérielle (à droite) de l'appareil génital de la vache (d'après DYCE, SACK et WENSING [17])

1 : artère ovarique ; 1' : rameau utérin de l'artère ovarique ; 2 : artère utérine ; 3 : artère vaginale ; 4 : veine ovarique ; 5 : veine vaginale accessoire ; 6 : veine vaginal

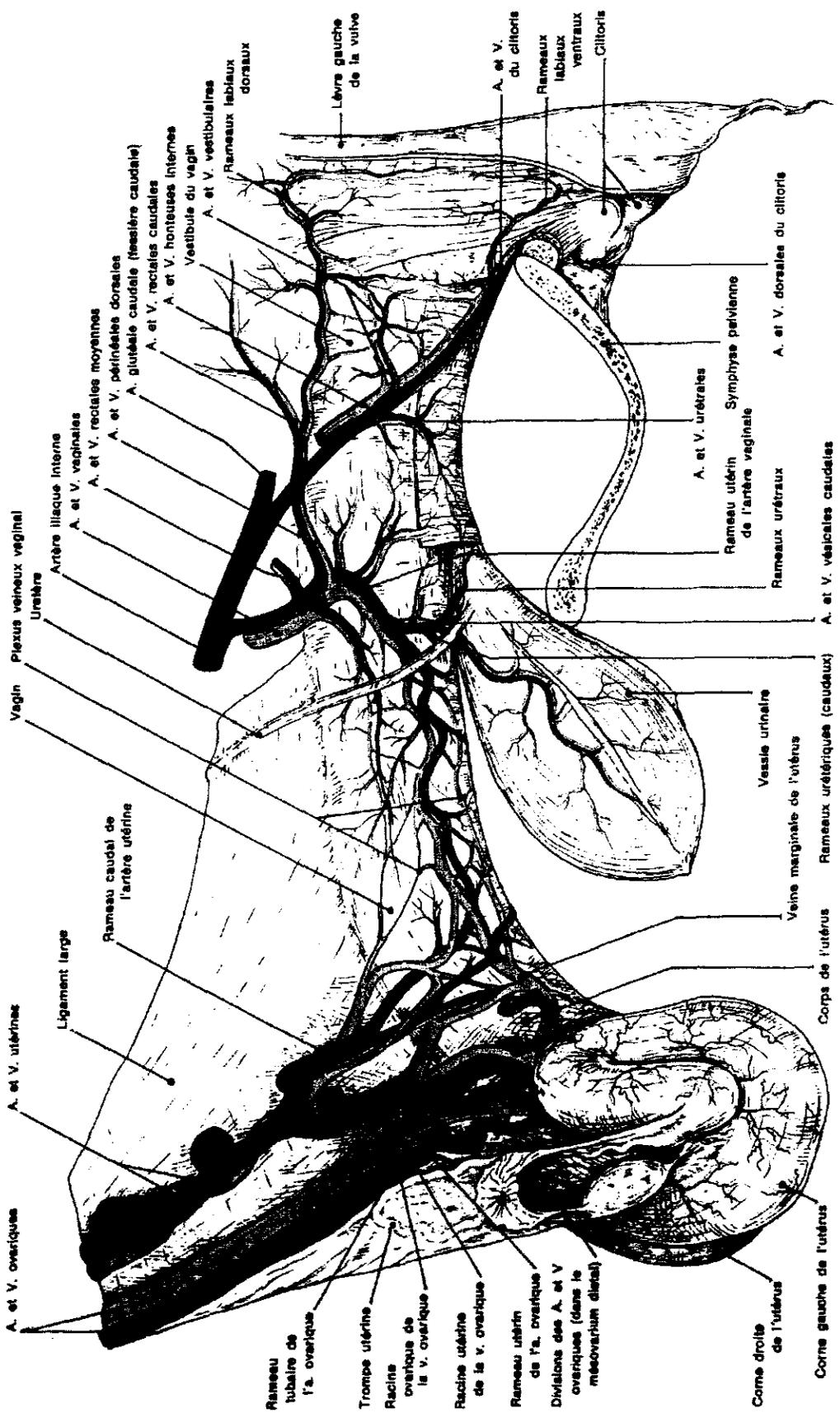


Figure 8 : Artères et veines de l'appareil génital de la vache (vue latérale gauche) (d'après BARONE [5])

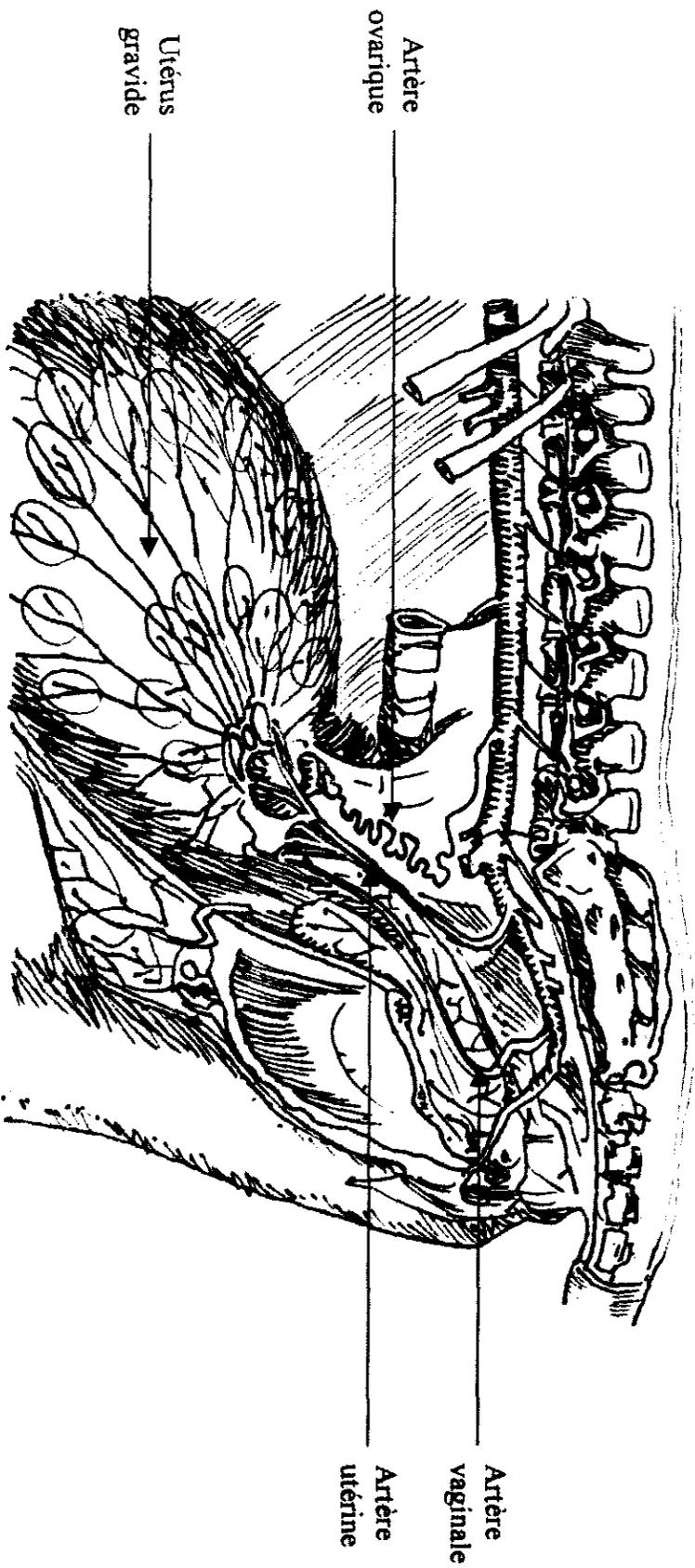


Figure 9 : Irrigation artérielle de l'utérus : utérus à terme, *in situ*, aspect latéral gauche, corne gauche gravide, (modifié d'après PAVAUX [54])

3. La placentation chez la vache [4,14,17,41,44,46]

Le placenta des Bovidés est de type :

- épithéliochorial, c'est à dire que l'épithélium utérin est intégralement conservé quasiment jusqu'à la fin de la gestation et qu'il est simplement appliqué contre le chorion fœtal
- indécidué, c'est à dire que lors de son expulsion aucun fragment de la muqueuse utérine n'est détaché et ne l'accompagne. Ceci implique donc à ce moment-là un important relâchement entre les villosités choriales et les cryptes utérines
- cotylédonaire, c'est à dire que le placenta est relié à l'utérus uniquement au niveau de zones limitées que sont les placentomes. Entre ceux-ci, se trouve le paraplacenta ou région inter-cotylédonaire en général glabre.

Les placentomes se situent sur les quatre lignes longitudinales de caroncules déjà présentes avant la gestation (voir figure 5). Les plus gros se trouvent pour la plupart le long des principaux vaisseaux sanguins de la corne gravide. Ces placentomes sont constitués :

- du côté maternel par les caroncules qui ont subi un fort développement au cours de la gestation et qui sont devenues pédiculées. Ces caroncules ressemblent à des masses ovalaires, spongieuses, gris-jaunâtres dont la surface est fortement cloisonnée, ce qui leur donne un aspect en logettes juxtaposées de forme variable appelées cryptes utérines
- du côté fœtal par les cotylédons qui se présentent sous la forme de masses très plissées de l'allantochorion, rouges foncées et très friables. Ces cotylédons présentent de très nombreuses villosités qui s'insèrent dans chacune des cryptes utérines (voir figure 10).

Le nombre important de placentomes (environ 100) ainsi que la présence de très nombreuses villosités constituent une surface d'échanges très étendue entre la mère et le fœtus. De plus, la présence de nombreux vaisseaux sanguins dans le tissu conjonctif des caroncules assure une irrigation importante de la zone d'engrènement, ce qui optimise ces échanges.

On peut noter que le conjonctif chorial du cotylédon s'imprègne de collagène et devient de plus en plus fibreux au fur et à mesure que la gestation avance.

Le placenta de la vache apparaît ainsi comme un organe fermement attaché à l'utérus par l'intermédiaire de crampons puissants (placentomes) abondamment irrigués du côté maternel par du sang artériel issu pour la grande majorité du rameau crânial de l'artère utérine.

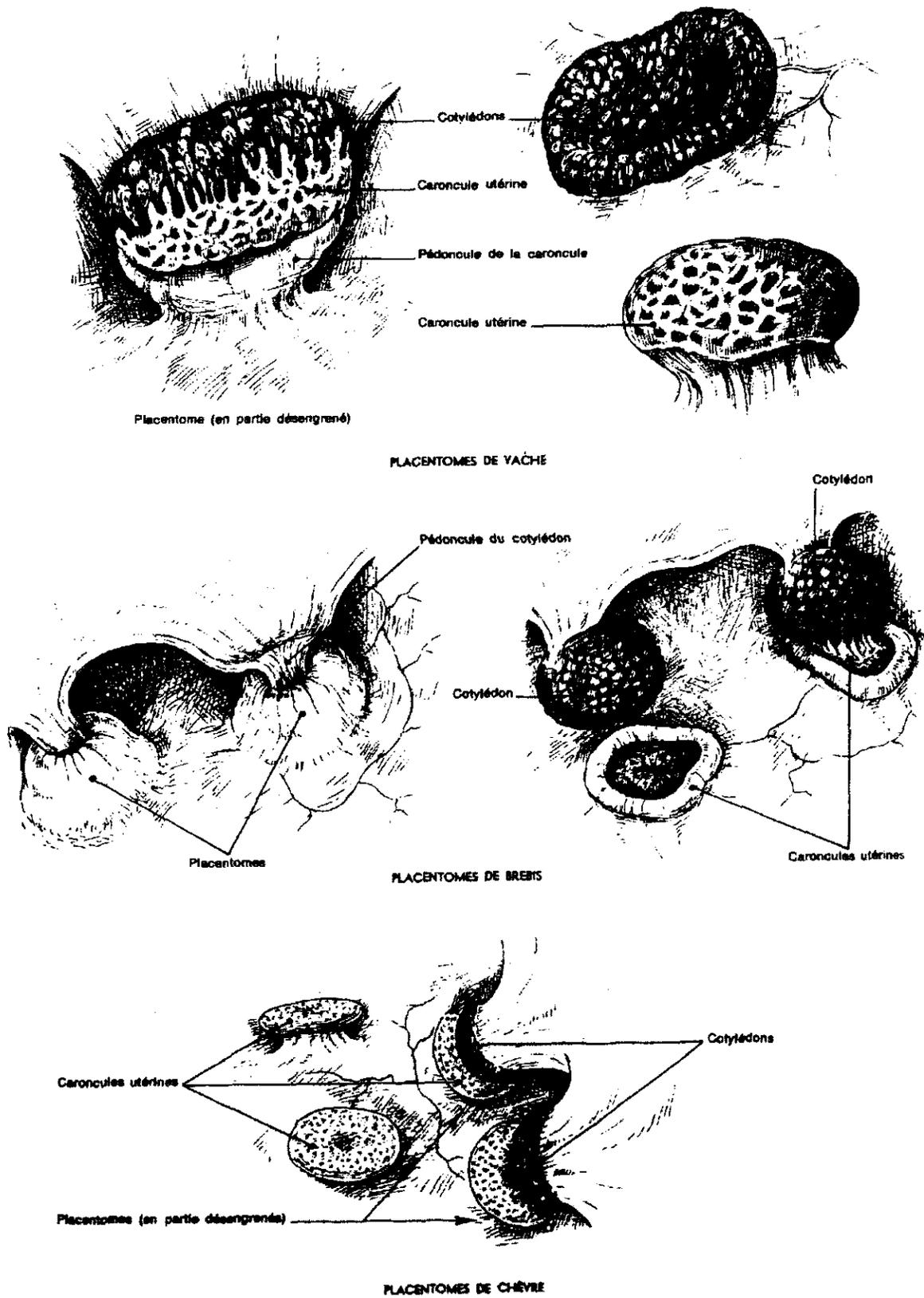


Figure 10 : Placentomes des Ruminants domestiques (d'après BARONE [4])

B. Expérimentation

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux traitements ont été essayés à la fois pour traiter et pour prévenir la rétention annexielle. Cependant, la plupart du temps, ces traitements se sont montrés peu efficaces mais aussi peu évidents à mettre en œuvre systématiquement. L'utilisation de la collagénase nous semble être une alternative intéressante (surtout du point de vue de l'efficacité). De plus, les derniers travaux peu concluants de EILER [22] sur la rétention placentaire post-césarienne ainsi que les considérations anatomiques présentées ci-dessus nous ont permis d'envisager et de tester une autre voie d'administration de cette enzyme. En effet, l'expérimentation que nous avons menée à l'École Vétérinaire de Lyon et que nous allons décrire maintenant est basée sur l'injection de collagénase dans l'artère utérine lors de césarienne et de son effet sur l'expulsion placentaire. Il est à noter que cette voie d'administration avait déjà été utilisée pour d'autres produits (prostaglandines et ocytocine) et dans le même but par HANZEN et BAUDOUX [35], mais sans résultat prometteur. On peut aisément comprendre que cette voie d'administration permet un accès plus facile et plus direct à l'organe cible, sans passer par la circulation générale. Ainsi, il est possible d'envisager l'utilisation de plus faible quantité d'enzyme pour obtenir une efficacité notable de celle-ci dans la prévention de la non-délivrance.

1. Matériels et méthodes

a. Les animaux

Les animaux que nous avons utilisés dans notre essai font partie des vaches qui sont louées par l'École Vétérinaire de Lyon à un marchand de bestiaux local dans le but de réaliser sur son site des césariennes de démonstration par et pour les étudiants vétérinaires. Les vaches louées étaient confirmées pleines d'un fœtus unique et leur stade de gestation se situait entre 270 et 285 jours. Ces césariennes de démonstration se sont déroulées entre octobre 1998 et mai 2002. Cinq races de vaches laitières et allaitantes assez répandues en France ont été utilisées. Il s'agit des races montbéliardes, françaises frisonnes pie noires, prim'holsteins, tarentaises et charolaises. Lors de leur séjour dans la clinique Grands Animaux de l'école, ces vaches étaient logées en box individuel et étaient nourries à l'aide d'une ration suffisante et équilibrée à base de foin et de concentré. Les animaux ont été répartis en deux groupes : quinze vaches constituant le groupe essai c'est à dire traitées avec de la collagénase et les quinze autres vaches constituant le groupe témoin. L'âge des vaches variait de 2 à 16 ans, mais les moyennes d'âge des deux groupes constitués étaient comparables. Cette moyenne était de 6.7 ans pour le groupe témoin et de 7.3 ans pour le groupe essai. Les moyennes des stades de gestation des deux groupes étaient elles aussi tout à fait comparables (276.7 jours pour le groupe témoin et 276.3 jours pour le groupe essai). Le jour de leur arrivée à l'école c'est-à-dire la veille de l'intervention, une prise de sang sur tube sec était effectuée sur chaque vache afin de réaliser les sérologies brucellose, chlamydiale et fièvre Q. Les trente vaches utilisées ont toutes présenté des sérologies négatives pour ces trois affections. Les animaux étaient rendus à leur propriétaire lorsque la délivrance était complète et si aucun signe de maladie n'était présent.

Le tableau 7 rappelle les principaux renseignements sur les animaux de l'expérimentation.

Tableau 7 : les animaux

	Race	Age (ans)	Stade de gestation (jours)
Groupe essai			
1	Montbéliarde	9	278
2	Charolaise	16	274
3	Tarentaise	9	285
4	Prim'holstein	7	275
5	Prim'holstein	8	276
6	Charolaise	3	270
7	Montbéliarde	6	273
8	Montbéliarde	6	278
9	Prim'holstein	5.5	276
10	Croisée (Montbéliarde x Charolaise)	2	275
11	Montbéliarde	2	279
12	Montbéliarde	3	274
13	Montbéliarde	9	279
14	Montbéliarde	10	275
15	Prim'holstein	14	277
Groupe témoin			
1	Montbéliarde	5	275
2	Montbéliarde	8	274
3	FFPN	4	275
4	Montbéliarde	8	280
5	Montbéliarde	7	276
6	Prim'holstein	9	276
7	Montbéliarde	6	281
8	Montbéliarde	4	280
9	Montbéliarde	9	276
10	Prim'holstein	4	275
11	Charolaise	5	277
12	FFPN	8	275
13	Prim'holstein	7	278
14	Tarentaise	9	276
15	Montbéliarde	7	276

b. La préparation de la collagénase

Pour préparer notre solution enzymatique, nous avons utilisé de la poudre de collagénase brute de type IA (clostridiopeptidase EC 3.4.24.3.) issue de *Clostridium histolyticum*. Toute la collagénase que nous avons utilisée au cours de l'expérimentation appartenait au même lot que nous achetée chez Sigma Chemical (St Louis MO, Etats Unis, Réf. C-9891). L'activité protéolytique du lot était de 414 U/mg. Nous avons préparé des aliquotes d'enzyme correspondant à 20000 UI en mélangeant 48.31 mg de poudre de collagénase à 50 ml de tampon phosphate stéril (pH = 7.2) additionné de CaCl₂, 2H₂O à 70 mg/L. Les fioles contenant les 50 mL de solution enzymatique sont ensuite stockées au

congélateur à -20°C . Avant son utilisation, la solution de collagénase était réchauffée au bain marie à 37°C .

La persistance du collagène de type III pouvant être à l'origine de rétention annexielle (voir paragraphe II.F. de la première partie), il est intéressant de noter ici que la collagénase que nous avons utilisée dégrade aussi bien le collagène de type I que le collagène de type III.

c. L'induction de la non-délivrance

Environ vingt quatre heures avant l'intervention chirurgicale, la parturition était induite chez toutes les vaches de l'expérimentation à l'aide d'une injection intramusculaire de 30 mg de dexaméthasone (Térésone® ; Intervet, France) [56]. Ce corticoïde à action rapide permet, en même temps que l'induction de la parturition, la maturation du fœtus et limite donc fortement la mortinatalité et les conséquences néfastes de la prématurité. Cependant, ce traitement induit également une rétention placentaire dans 50 à 100% [29,31].

d. Le protocole pré-opératoire

En même temps que l'induction de la parturition, une injection intramusculaire de 0.7 μg de clenbutérol (Planipart® ; Boehringer Ingelheim, France) était réalisée afin d'induire la tocolyse, c'est à dire le relâchement des fibres musculaires lisses de l'utérus. Cette injection de clenbutérol était répétée toutes les huit heures jusqu'à la réalisation de la césarienne. Cette manœuvre avait pour but d'empêcher les vaches de vêler naturellement avant l'opération. Quinze à vingt minutes avant le début de l'intervention chirurgicale une anesthésie épidurale était réalisée à l'aide d'une injection, dans l'espace épidural situé entre la première et la deuxième vertèbre caudale, d'un mélange de 1 ml de xylazine 2% (Rompun® ; Bayer, France) et de 4 ml de lidocaïne (Xylovet® ; Intervet, France). L'aiguille utilisée pour cette injection était une aiguille hypodermique 18 G/3.7 cm [12,77]. Ainsi, de cette manière, chaque animal recevait 0.05 mg/kg de xylazine et 0.2 mg/kg de lidocaïne.

e. Le protocole per-opératoire

L'opération consiste en une césarienne par le flanc gauche sur animal debout. Ces césariennes ont été réalisées par différents binômes d'étudiants vétérinaires supervisés et aidés par un moniteur de travaux pratiques. Après l'anesthésie épidurale, l'animal, placé dans un travail, est tondu et rasé au niveau du site opératoire (en arrière des côtes jusqu'à la pointe de la hanche et au niveau des processus transverses des vertèbres lombaires jusqu'au bas du flanc). Une anesthésie locale par infiltration de 50 ml de lidocaïne 2% est réalisée sur la ligne d'incision. La zone chirurgicale est ensuite soigneusement lavée et désinfectée. Après incision de la peau et de la paroi abdominale, l'utérus est localisé. Il est ensuite incisé à l'aveugle à l'aide d'un hystérotome (bistouri à lame cachée) entre les pattes du veau, le long de la grande courbure, sur une distance allant de la pointe des jarrets jusqu'aux onglons du veau. Après l'extraction du veau, on vérifie que la délivrance manuelle est impossible à ce moment-là en essayant de désengrener quelques cotylédons puis un bolus antibiotique contenant 1 g de chlortétracycline (Obléts Gynécologiques Coophavet® ; Coophavet, France) est placé dans la lumière de l'utérus. La paroi de la matrice est ensuite suturée à l'aide de deux surjets. Le premier est un surjet continu perforant et le second est un surjet continu enfouissant et inversant de type Cushing. Ce

second surjet assure l'étanchéité de la matrice et empêche toute fuite de l'enzyme dans la cavité péritonéale par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins incisés de la paroi utérine. Ainsi, après avoir vérifié l'étanchéité de la suture, l'utérus est remis à sa place dans la cavité abdominale. A ce moment là, 50 UI d'ocytocine (Ocytocin® ; Boehringer Ingelheim, France) sont injectés dans la veine jugulaire. L'ocytocine n'est pas ici utilisée pour favoriser la délivrance puisque nous avons déjà vu plus haut que ce produit était inefficace, mais elle est utilisée pour favoriser la rétraction des fibres musculaires lisses et donc l'involution utérine.

f. L'injection de l'enzyme

De la collagénase préparée comme décrit précédemment a été injectée dans l'artère utérine ipsilatérale de la corne gravide des quinze vaches appartenant au groupe essai. L'artère utérine et ses principaux rameaux sont localisés à l'aveugle dans le ligament large juste au dessus de l'ovaire ipsilatéral de la corne gravide. Les vibrations caractéristiques (frémissement ou thrill) et le calibre important de cette artère en facilitent grandement l'identification.

La solution de collagénase a été injectée dans le rameau crânial de l'artère utérine. L'opérateur prenait le vaisseau d'une main et le maintenait entre deux doigts tandis que de l'autre main il réalisait la cathétérisation du vaisseau en utilisant une aiguille 25 G reliée à une seringue de 25 ml par l'intermédiaire d'un cathéter de 40 cm. L'injection proprement dite était effectuée par un aide qui actionnait lentement le piston de la seringue. Une fois la première seringue vide, l'aide prenait la seconde et injectait le reste de la solution de collagénase. Tout au long de la phase d'injection, l'aide aspirait régulièrement du sang dans le cathéter pour vérifier que l'aiguille maintenue par l'opérateur était bien en position intra artérielle. L'injection de ces 50 ml de solution enzymatique correspondant à 20000 UI de collagénase prenait environ une à deux minutes. A la fin de l'injection, du sang était encore une fois aspiré dans le cathéter afin de rincer l'aiguille. Ceci permettait d'éviter que de la collagénase ne tombe dans la cavité péritonéale lors du retrait de l'aiguille. L'artère était ensuite soigneusement examinée pour détecter toute hémorragie qui aurait pu apparaître suite au retrait de l'aiguille.

Après cette procédure, la césarienne était terminée de façon classique par suture de la paroi musculaire à l'aide de deux ou trois surjets puis suture de la peau par un surjet continu. A ce moment-là, toutes les vaches ont reçu une injection de 15 µg/kg d'amoxicilline trihydrate (Clamoxyl LA® ; Pfizer, France).

g. Protocole post-opératoire

Une antibiothérapie préventive a été mise en place. Elle était basée sur l'injection intramusculaire de 15 µg/kg d'amoxicilline trihydrate (Clamoxyl LA® ; Pfizer, France) tous les jours jusqu'à l'expulsion complète de la délivrance. Cette antibiothérapie visait à limiter les conséquences néfastes de la présence parfois longue du délivre en putréfaction dans la lumière utérine.

Au cours de leur séjour à la clinique de l'Ecole, la vache et le veau recevaient les soins usuels qui suivent la mise bas (prise du colostrum, désinfection du cordon ombilical, nourriture, paillage, examens cliniques...). De plus, la vache était examinée toute les deux heures au cours des douze premières heures suivant la césarienne puis toutes les trois à huit heures ensuite jusqu'à la délivrance complète. Ces examens réguliers permettaient tout d'abord d'apprécier l'avancement de la délivrance mais aussi de déceler tout signe de maladie ou d'effet secondaire qui aurait pu faire suite au traitement à la collagénase.

Nous avons nommé ici, expulsion partielle, l'apparition des membranes fœtales à la vulve. La délivrance complète étant nommée par analogie expulsion totale. Les temps d'expulsion partielle et d'expulsion totale ont été notés pour chaque vache.

h. Les vaches témoins

Les quinze vaches du groupe témoin ont elles aussi subi une opération césarienne suivant exactement le même protocole pré, per, et post-opératoire, mais contrairement aux vaches du groupe essai elles n'ont pas reçu de collagénase. Pour chacune d'entre elles, les temps d'expulsion partielle et d'expulsion totale ont également été soigneusement relevés.

Nous pouvons préciser que le protocole que nous avons mis en place et que nous venons de décrire a été approuvé par le comité d'éthique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon.

i. L'analyse statistique

Pour analyser les résultats, nous avons utilisé le test des rangs de Mann-Whitney et le test du Khi deux avec un degré de signification $\alpha = 0.05$

2. Résultats

Tous les veaux nés par césarienne lors de cette expérimentation étaient vivants et le taux de mortalité était égal à zéro. Le sex ratio des veaux était comparable dans les deux groupes : il était de 58% de mâles dans le groupe témoin et de 50% de mâles dans le groupe essai.

L'artère utérine était facilement localisée dans tous les cas du fait de son diamètre, de ses pulsations caractéristiques mais aussi de sa position proche de l'ovaire ipsilatéral de la corne gravide. L'injection de 50 mL de solution de collagénase prenait environ deux minutes et aucun saignement au niveau de l'artère ne fut décelé après le retrait de l'aiguille. Aucune des quinze vaches du groupe essai n'a montré de signe de maladie au cours de son séjour à la clinique de l'Ecole après le traitement à la collagénase. Le marchand de bestiaux propriétaire des animaux ne nous a signalé aucun problème concernant les trente vaches qui ont été intégrées dans l'expérimentation. Seules deux vaches du groupe essai ont présenté un anévrisme de la taille d'une mandarine qui était facilement palpable par voie trans-rectale le long du trajet de l'artère utérine. Ces anévrismes n'ont eu, à priori, aucune conséquence néfaste sur la santé de ces deux vaches.

Les moyennes des temps d'expulsion partielle des membranes fœtales étaient de 23.0 ± 13.9 heures et de 103.9 ± 23.5 heures pour le groupe essai et le groupe témoin respectivement. Les moyennes des temps d'expulsion totale des membranes fœtales étaient de 39.7 ± 21.9 heures et de 114.0 ± 24.3 heures pour le groupe essai et le groupe témoin respectivement. Ces deux résultats sont hautement significatifs puisque pour chacun d'eux nous avons $p < 0.001$. De plus, en ce qui concerne l'expulsion partielle, les deux plus fortes valeurs observées dans le groupe essai restent inférieures aux deux plus faibles valeurs observées dans le groupe témoin. Pour l'expulsion totale, les deux plus fortes valeurs observées dans le groupe essai et les deux plus faibles valeurs observées dans le groupe témoin sont égales (valeurs soulignées dans le tableau 8).

Les détails des résultats des temps d'expulsion partielle et d'expulsion totale sont regroupés dans le tableau 8 et les figures 11, 12, 13 et 14

Tableau 7 : Temps d'expulsion des membranes fœtales des groupes essai et témoin

	Temps d'expulsion partielle (heures)	Temps d'expulsion totale (heures)
Groupe témoin		
1	111	120
2	89	96
3	110	120
4	<u>61</u>	<u>72</u>
5	87	96
6	113	120
7	90	96
8	<u>67</u>	<u>72</u>
9	134	144
10	135	144
11	100	112
12	139	144
13	120	144
14	112	120
15	90	110
Moyenne ± écart type	103.9 ± 23.5*	114.0 ± 24.3*
Groupe essai		
1	2.5	6
2	13	27
3	30	60
4	<u>48</u>	60
5	22	36
6	16	60
7	<u>48</u>	<u>72</u>
8	24	36
9	36	<u>72</u>
10	4	8
11	25	50
12	22	36
13	24	30
14	24	30
15	6	12
Moyenne ± écart type	23.0 ± 13.9*	39.7 ± 21.9*

* p < 0.001

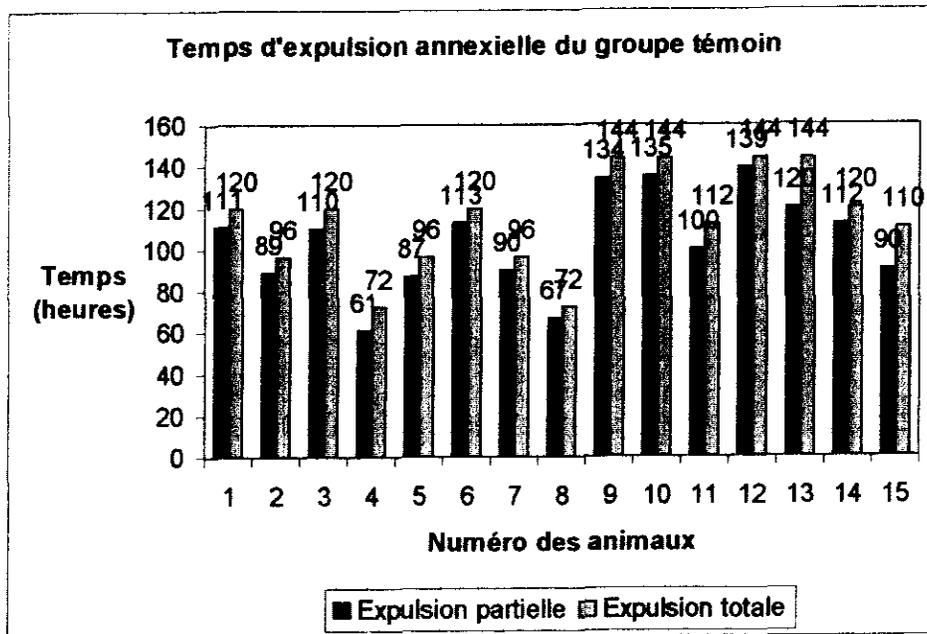


Figure 11 : Temps d'expulsion anxieuse du groupe témoin

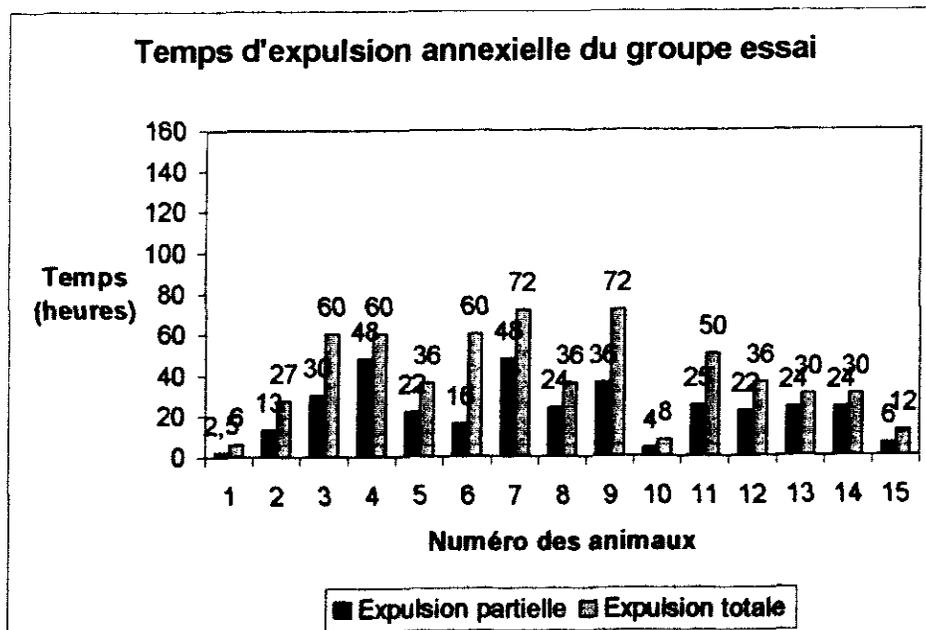


Figure 12 : Temps d'expulsion anxieuse du groupe essai

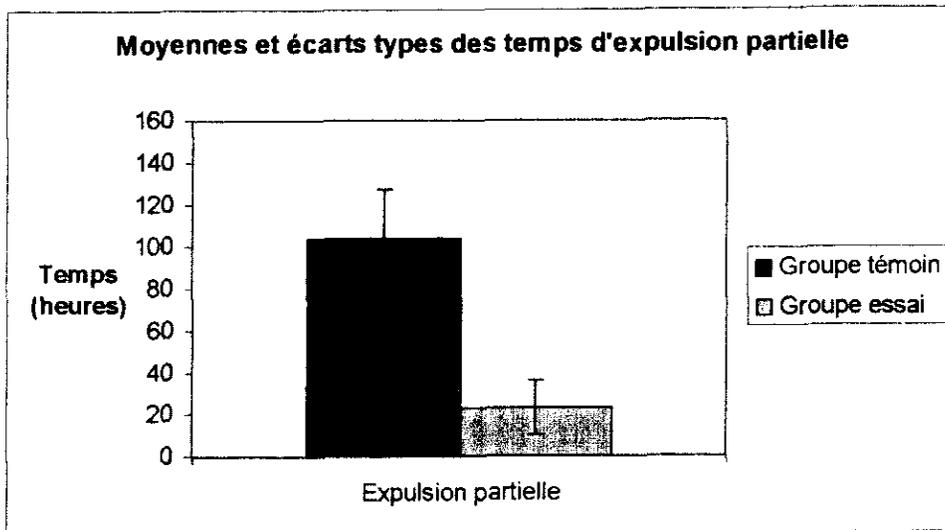


Figure 13 : Moyennes et écarts types des temps d'expulsion partielle

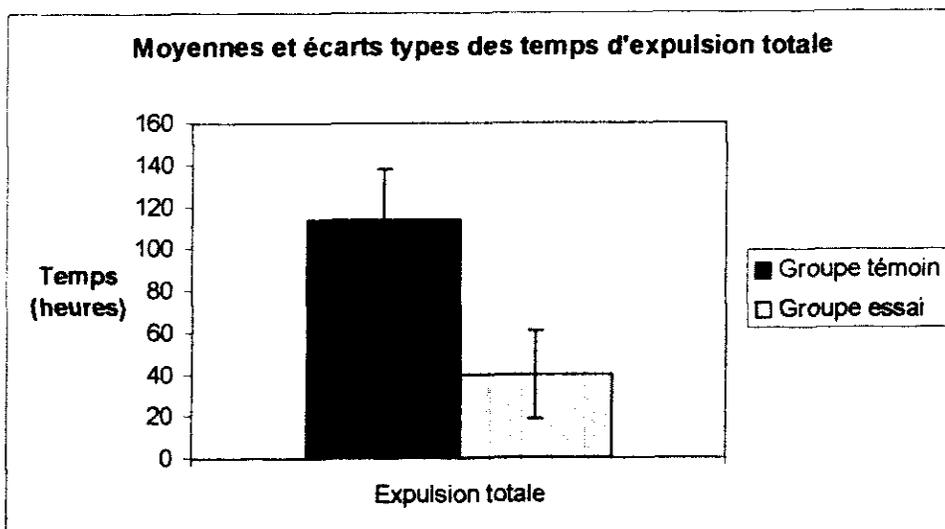


Figure 14 : Moyennes et écarts types des temps d'expulsion totale

3. Discussion

a. Irrigation de l'utérus

Le site d'injection se trouvant assez bas pour des raisons d'accessibilité, seul le rameau crânial de l'artère utérine a été perfusé. Les autres vaisseaux participant à l'irrigation de l'utérus (rameau caudal de l'artère utérine, rameau utérin de l'artère vaginale et rameau utérin de l'artère ovarique) n'ont donc pas reçu de collagénase. Cependant nous avons vu précédemment que ces vaisseaux n'étaient qu'accessoires dans cette fonction et que l'artère utérine et notamment son rameau crânial se distribuaient entièrement à la corne correspondante et en assuraient l'irrigation quasi complète (voir figures 7, 8 et 9). Ainsi, on peut estimer que la quasi totalité des placentomes reçoivent de la collagénase lorsque l'on injecte cette enzyme suivant notre protocole. Cette voie d'administration semble donc adaptée à l'action recherchée.

b. Explication du taux de rétention placentaire observé dans le groupe témoin

Si l'étiologie de la rétention placentaire n'est pas encore totalement élucidée de nos jours, de nombreux facteurs de risque sont bien connus. On peut notamment citer parmi ces facteurs les naissances prématurées, l'induction de la parturition et l'opération césarienne. L'accumulation de ces trois facteurs de risque chez les vaches de notre expérimentation peut largement expliquer le taux de 100% de rétention placentaire supérieur à 48 heures et la fréquence élevée de rétentions annexielles supérieures à 100 heures observée dans le groupe témoin.

c. Signification de l'expulsion partielle

Etant donné que nous avons effectué des césarienne sur des vaches n'ayant pas atteint leur terme, au moment de l'intervention le col utérin n'était pas ouvert. Ainsi, l'expulsion partielle des membranes fœtales correspond tout d'abord bien évidemment au début du désengrènement des villosités fœtales des cryptes utérines mais aussi à l'ouverture du col de l'utérus. Or d'après les résultats que nous avons obtenus, il semble que cette expulsion partielle soit accélérée par le traitement à la collagénase. Ceci suggère que chez la vache la collagénolyse semble être une part importante du mécanisme de dilatation cervicale au terme de la gestation. Cette observation confirme donc celle faite chez la femme, pour laquelle il a été montré que la collagénolyse au niveau du segment inférieur de l'utérus est corrélé à la dilatation du col au moment du terme [59,76].

d. Comparaison avec les essais *in-vivo* de EILER

Dans ces premiers essais sur des vaches ayant vêlé par voie naturelle et à terme [20], l'injection de collagénase par voie intra-ombilicale était efficace dans la prévention de la rétention placentaire. Cependant, ces résultats étaient moins bons pour les vaches dont il avait induit la parturition. Dans notre expérimentation, toutes les vaches ont eu une parturition induite et étaient toutes opérées avant terme et parfois de plusieurs jours. On peut prendre par exemple les vaches 2 et 6 du groupe essai qui étaient de race charolaise et qui en étaient respectivement à 274 et 270 jours de gestation. Or, dans cette race, la durée moyenne de gestation est de 290 jours, ce qui fait que ces deux vaches ont subi une césarienne au minimum quinze jours avant le terme de la gestation. Dans ces conditions

(prématurité, induction, césarienne), les vaches n'ayant pas une préparation au vêlage normale, nous pouvons légitimement appliquer le délai de 36 heures pour définir la rétention placentaire pathologique. Ainsi, nous avons 100% de rétention placentaire dans le groupe témoin (toutes les vaches de ce groupe ont retenu leurs membranes au minimum 72 heures) alors que 60% des vaches du groupe essai avaient évacué leur "délivre" dans les 36 heures. Ce résultat est hautement significatif ($p < 0.001$), ce qui tend à montrer que notre protocole est efficace dans l'accélération de l'expulsion annexielle.

Lorsqu'il applique son protocole au cours de césarienne [22], EILER utilise 200000 UI de collagénase diluées dans 1000 mL de saline. Dans notre protocole, nous utilisons dix fois moins d'enzyme (20000 UI dans 50 mL de tampon) et nous obtenons des résultats comparables. Nous pouvons donc en conclure que la voie intra-artérielle que nous utilisons est plus efficace et beaucoup moins onéreuse que la voie intra-ombilicale utilisée par EILER. En effet, au prix où nous avons obtenu la collagénase, l'utilisation de 200000 UI reviendrait à environ 107 € (700 F) par vache. A ce prix là, le traitement d'une vache n'est pas envisageable et son utilisation systématique en prévention est inabordable. Par contre, notre protocole qui nécessite moins d'enzyme pourrait parfaitement être utilisé en traitement ou en prophylaxie (10.7 € par vache) notamment dans des élevages connaissant de gros problèmes de non-délivrance après césarienne.

Cependant, étant donné que les études sur les effets de la collagénase sur l'expulsion annexielle ne sont pas standardisées, il faut rester prudent dans les comparaisons que nous pouvons établir entre elles (voir tableau 8).

Tableau 8 : Comparaison des différentes études sur le traitement et/ou la prévention de la rétention placentaire bovine à l'aide de collagénase

	EILER [20]	EILER [20]	EILER [20]	EILER [22]	GUERIN/BOSC
Stade de gestation	Mise bas à <u>terme</u>	<u>Prématurité</u> (dernier mois de gestation)	<u>Prématurité</u> (dernier mois de gestation)	- Mise bas à <u>terme</u> pour deux animaux - <u>Prématurité</u> (proche du terme) pour huit animaux	<u>Prématurité</u> (la plupart du temps > 24 h)
Induction de la rétention annexielle	NON	OUI : 20 mg de dexaméthasone + 25 mg de PGF _{2α}	OUI : 20 mg de dexaméthasone + 25 mg de PGF _{2α}	NON pour les deux animaux à terme OUI pour les huit autres : 20 mg de dexaméthasone + 25 mg de PGF _{2α}	OUI : 30 mg de dexaméthasone entre 16 et 24 h avant l'opération
Moment de l'injection de la collagénase	Entre 24 et 72 h après le part lors de ND*	Entre 24 et 36 h après le part lors de ND*	Entre 24 et 36 h après le part lors de ND*	Au cours de la <u>césarienne</u>	Au cours de la <u>césarienne</u> , après la suture utérine
Posologie	200.000 UI	200.000 UI	2.2 10 ⁶ UI	200.000 UI	20.000 UI
Voie d'administration	Artère ombilicale	Artère ombilicale	Veine jugulaire	Artère ombilicale	Artère utérine
Durée du protocole	25 min	25 min	30 min	8 min	2-3 min
Nombre d'animaux Essai/Témoins	27/24	14/12	6/12	10/25	15/15
RESULTATS (délivrance totale à 36 h après le traitement)	Essai : 23/27 = 85% Témoins : 0/24 = 0%	Essai : 10/14 = 71% Témoins : 0/14 = 0%	Essai : 3/6 = 50% Témoins : 0/12 = 0%	Essai : 8/10 = 80% Témoins : 10/25 = 40%	Essai : 9/15 = 60% Témoins : 0/15 = 0%

*ND = non-délivrance

e. Explications possibles de la plus grande efficacité de la voie intra-artérielle lors de césarienne

Nous venons de le voir, la voie intra-artérielle que nous utilisons semble plus efficace que la voie intra ombilicale préconisée par EILER. Ceci pourrait s'expliquer de plusieurs façons.

Tout d'abord, nous pourrions envisager que le système d'ancrage unissant les villosités choriales aux cryptes maternelles (voir figure 15) présente des points de fixation plus puissants du côté maternel. Ceci permet donc d'émettre une hypothèse quant au lieu d'action précis de la collagénase : il se situerait à la surface de l'épithélium des cryptes maternelles. Ainsi, en administrant l'enzyme par l'artère utérine, cette dernière gagnerait plus rapidement et plus facilement son site d'action que lors d'une injection dans les vaisseaux ombilicaux.

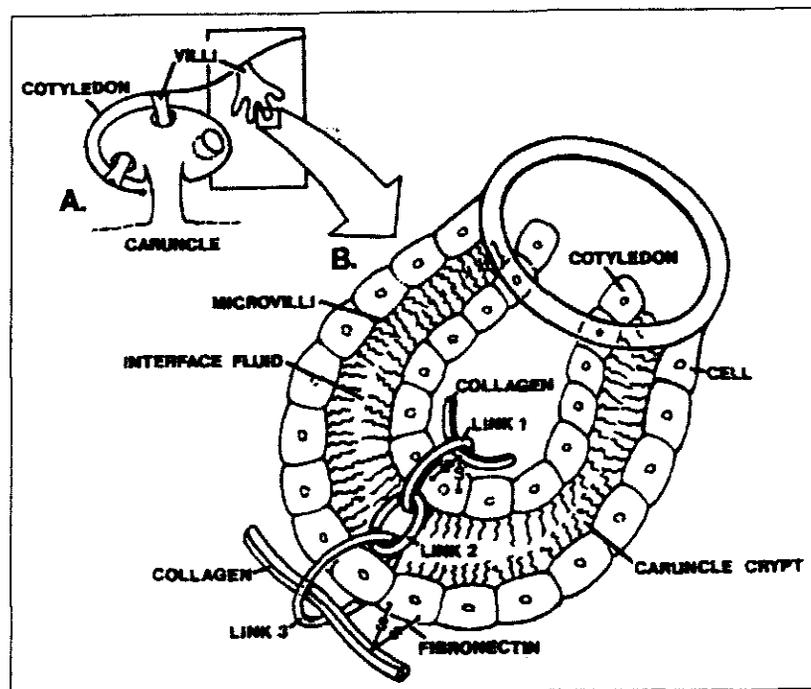


Figure 15 : Schéma hypothétique du système d'ancrage entre le cotylédon et le caroncule (d'après EILER et HOPKINS [20])

Nous pouvons imaginer que la rupture d'au moins un des trois liens (link 1,2 et/ou3) puisse permettre l'évacuation des annexes fœtales, et que dans le cas contraire, la persistance de ces trois liens provoquerait une rétention placentaire. EILER estime que l'injection de collagénase par voie ombilicale favorise l'expulsion annexielle en permettant l'hydrolyse du collagène du lien 1 [20]. Nous estimons pour notre part qu'il serait plus facile d'atteindre le lien 3 en injectant la collagénase dans l'artère utérine, ce qui serait plus efficace dans l'accélération du processus d'expulsion des membranes fœtales.

Une autre explication semble être plus probable : il se produirait une perte d'enzyme lors de l'injection dans les vaisseaux ombilicaux. En effet, lors d'une opération césarienne, la paroi de l'utérus et l'allantochorion sont tous les deux incisés pour permettre l'extraction du veau. Cependant, seule la paroi utérine est ensuite suturée. Ainsi, si on réalise une

injection dans les vaisseaux ombilicaux, la solution enzymatique empruntera le chemin qui lui offre le moins de résistance et passera donc dans les vaisseaux de l'allantochoion qui auront été précédemment incisés. Il va donc se produire une fuite de la collagénase dans la lumière de l'utérus où, il a été prouvé par EILER lui-même, elle est totalement inefficace pour accélérer l'expulsion annexielle [18]. Cette affirmation est supportée par le fait que lorsque nous avons essayé le protocole de EILER au cours d'une césariennes effectuée à l'Ecole Vétérinaire de Lyon nous n'avons senti aucune résistance à l'injection des 1000 mL de la solution enzymatique, ce qui est bien en faveur d'une fuite du produit par les vaisseaux incisés de l'allontochoion. Il ne peut bien sûr pas se produire une telle perte d'enzyme au cours de notre protocole (voir figure 16).

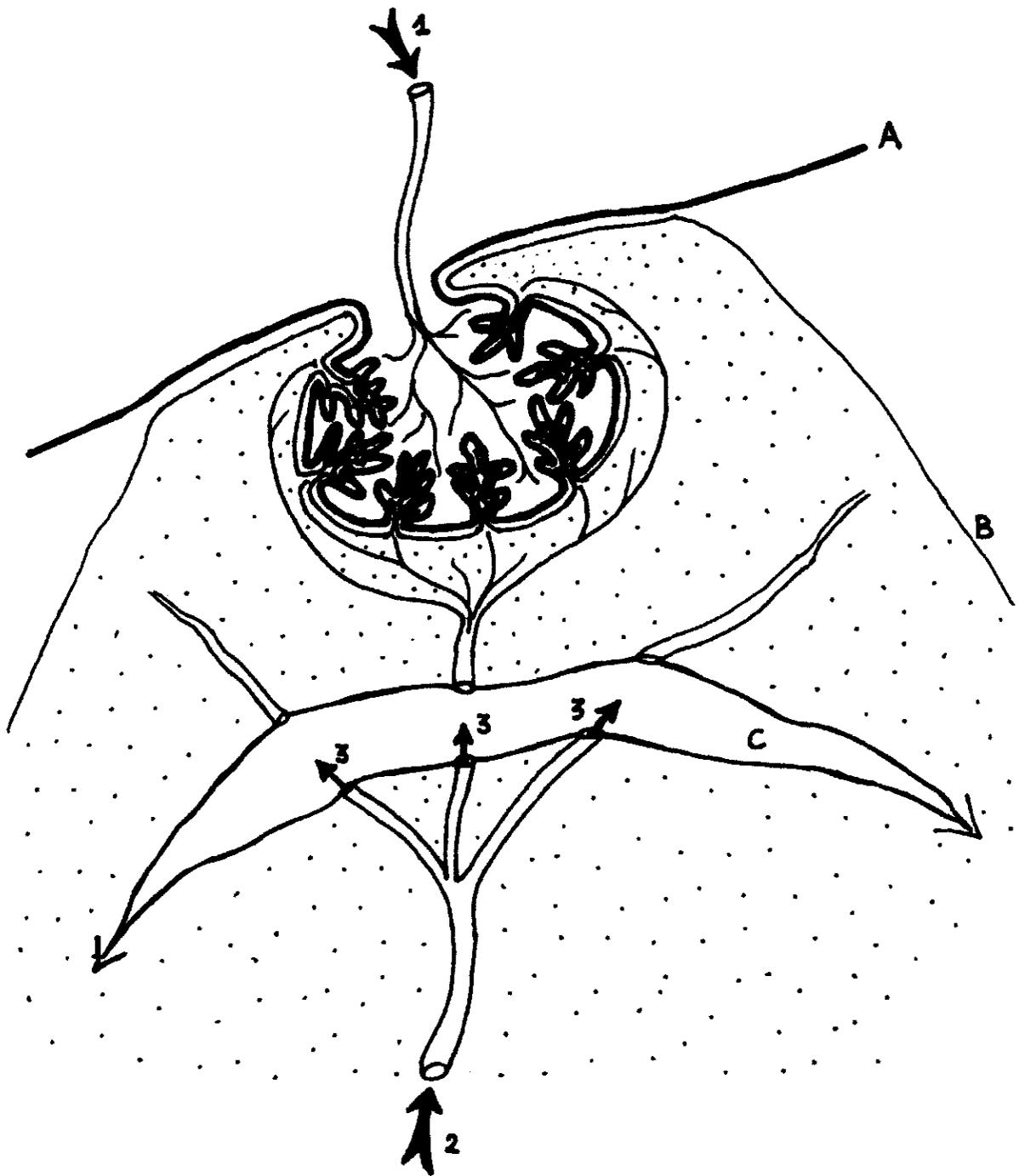


Figure 16 : Schéma théorique d'un placentome et de son irrigation

A : Epithélium utérin, B : allantochoirion, C : incision de l'allantochoirion lors de la césarienne

- 1 : Protocole de l'auteur : 20000 UI de collagénase dans l'artère utérine au cours de la césarienne
- 2 : Protocole de EILER : 200000 UI de collagénase dans un vaisseau ombilical au cours de la césarienne [22]
- 3 : Fuite de la préparation enzymatique dans la lumière utérine par l'intermédiaire des vaisseaux sectionnés de l'allantochoirion lors de l'incision de la matrice. Cette fuite semble logique et inévitable au cours du protocole de EILER

f. Innocuité du traitement

Aucune des quinze vaches traitées n'a montré le moindre signe de maladie durant la période d'observation et leur propriétaire ne nous a signalé aucun problème suite au traitement. Nous pouvons donc en conclure que l'injection de collagénase dans l'artère utérine au cours de césarienne ne présente aucun danger pour la santé de l'animal. De plus, l'utilisation d'une aiguille de faible diamètre permet d'éviter toute hémorragie après son retrait.

Les anévrismes rencontrés chez deux des vaches traitées sont certainement la conséquence de l'injection fortuite d'une petite quantité d'enzyme dans la paroi de l'artère. La collagénase utilisée possédant une forte activité protéolytique a certainement commencé à dégrader la paroi de l'artère provoquant une réaction intense de cette dernière. Ces deux problèmes rencontrés rappellent à quel point il est important de vérifier régulièrement la position intra-artérielle de l'aiguille en aspirant du sang dans le cathéter. L'opérateur pouvant à tout moment demander à son assistant de réaliser cette manœuvre si lui-même n'est pas sûr de la bonne position de l'aiguille qu'il manipule.

g. Randomisation

Les groupes essai et témoin n'ont pas été constitués suivant les règles statistiques couramment utilisées (tirage au sort des animaux, appariement des groupes...). En effet, pour des raisons pratiques et économiques nous ne disposions pas d'un nombre suffisant d'animaux pour pouvoir appliquer ces règles. Ainsi, quand la décision de réaliser cette expérimentation fut prise, tous les animaux qui furent loués par la suite pour des césariennes de démonstration et qui répondaient aux critères d'inclusion (fœtus unique, première césarienne, indemne de brucellose, chlamydie et fièvre Q) ont été intégrés dans le groupe essai et ont donc reçu de la collagénase. Le groupe témoin étant un groupe contrôle rétrospectif, c'est-à-dire constitué de vaches ayant été utilisées précédemment pour des césariennes de démonstration à l'École Vétérinaire de Lyon, sans recevoir de collagénase et dont les temps d'expulsion partielle et totale des membranes fœtales avaient été notés. Cependant, étant donné que nous ne savions pas à l'avance quelles étaient les caractéristiques (race, âge, parité...) des animaux que le marchand de bestiaux allait nous fournir, nous pouvons considérer que les groupes ont été constitués au hasard. Les deux groupes ainsi constitués ne sont à priori pas appariés mais sont néanmoins comparables du point de vue des temps de gestation, des âges et du sex ratio.

h. Groupe témoin

Dans notre expérimentation, le groupe témoin n'a pas reçu dans l'artère utérine le solvant (tampon phosphate additionné de chlorure de calcium) utilisé pour la préparation de la solution enzymatique. Ceci est directement lié à la façon dont ce groupe a été constitué (contrôle rétrospectif). De ce fait, l'effet de ce solvant ainsi que l'effet injection n'ont pas pu être évalués. Cependant étant donnée la faible quantité de solution injecté (50 mL) et la faible dose de phosphate (tampon) et de calcium, par rapport à celle de collagénase ainsi administrée, nous pouvons considérer que les effets solvant et injection sont négligeables. Par contre, il est possible que le simple fait de manipuler l'artère utérine et de lui infliger un certain traumatisme (piqûre d'aiguille) puisse provoquer une réaction de l'organisme (libération d'hormones, de médiateurs de l'inflammation...) qui pourrait influencer la vitesse d'expulsion placentaire dans un sens ou dans l'autre. Cet effet aussi n'a pas pu être pris en considération dans notre expérimentation.

Cependant, étant données que les différences que nous obtenons entre les deux lots sont hautement significatives ($p < 0.001$), nous pouvons considérer que les facteurs que nous n'avons pas pu prendre en compte n'ont qu'une influence minimale (s'ils en ont une) sur les résultats. Ainsi, nous pouvons négliger cette influence et affirmer que les différences observées entre les deux lots sont uniquement dues à l'action de la collagénase.

i. Variabilité des résultats

La grande variabilité observée au niveau des temps d'expulsion annexielle à l'intérieur des deux groupes (nous avons des écarts types allant de 13.9 à 24.3 heures suivant les sous-groupes, cf. tableau 6) peut être expliquée de différentes façons. Cela pourrait tout d'abord être dû à l'action de facteurs que nous n'avons pu contrôler comme par exemple la parité, l'environnement d'origine, la présence d'affection intercurrente comme le BVD, de prédispositions génétiques, de souffrance placentaire, de désordres hormonaux...qui sont autant de facteurs de risque ou de causes possibles de rétention placentaire.

L'artère utérine a déjà été utilisée comme voie d'administration [35], mais c'est la première fois à notre connaissance qu'elle est utilisée pour administrer de la collagénase. Aux vues des résultats que nous avons obtenus, nous pouvons dire que l'injection d'une faible quantité d'enzyme dans l'artère utérine au cours de la césarienne est un traitement efficace pour la prévention de la rétention placentaire surtout lorsque cette opération est effectuée avant terme. Il est de plus peu onéreux, rapide et facile à réaliser. Son utilisation systématique au cours de césarienne sur des vaches appartenant à un cheptel où la rétention annexielle constitue un réel problème pourrait être tout à fait bénéfique pour l'élevage en question. Cependant, l'application de ce protocole en clientèle pourrait rencontrer deux obstacles majeurs : tout d'abord il nécessite l'intervention de deux personnes et ensuite, dans les zones où l'opération césarienne est fréquente (Charolais), la non-délivrance préoccupe rarement les praticiens et les éleveurs puisque généralement, le lendemain de l'intervention, une visite de contrôle est effectuée. Et, si lors de cette visite la vache n'est pas délivrée, un traitement manuel est mis en place.

Il serait intéressant de tester l'efficacité d'un traitement associant la collagénase à d'autres produits comme la $PGF_{2\alpha}$, des agents antioxydants, la vitamine E ou le sélénium qui pourraient avoir un effet synergique à celui de la collagénase.

Il serait également intéressant d'appliquer ce protocole à d'autres espèces comme le cheval étant donné que le traitement de la non-délivrance chez la jument est toujours délicat en raison de la sensibilité de cette espèce à l'infection bactérienne et des risques accrus de fourbure à la suite d'une telle affection. Il a par ailleurs déjà été montré que l'utilisation de la collagénase par différentes voies était sans danger et potentiellement efficace pour cette espèce [33]. De plus, FECTEAU et coll. [25] ont mis en évidence que le placenta des juments était plus sensible à l'action de la collagénase que celui des vaches. Ils ont également démontré dans leur étude qu'il en était de même pour le placenta humain, ce qui ouvre des possibilités de traitement de la non-délivrance chez la femme.

Ainsi, la collagénase semble être une voie d'avenir pour le traitement et la prévention de la rétention placentaire, mais nécessite des études complémentaires pour déterminer les conditions d'utilisation les plus efficaces et les plus adaptées à la pratique courante.

CONCLUSION

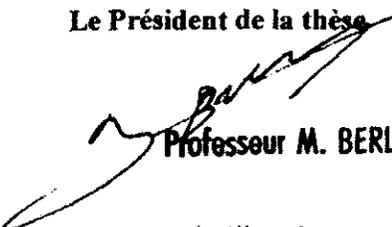
La rétention placentaire est une affection assez fréquente en élevage. Cependant, elle n'interpelle pas vraiment les éleveurs car elle peut être traitée de manière assez rapide par un traitement manuel dont les éventuelles conséquences néfastes pour la vache ne sont pas visibles immédiatement. De plus, si son incidence reste faible (moins de 10%), ses conséquences pour l'élevage (diminution des performances, pertes économiques...) sont acceptables. Par contre, si son taux dépasse un certain seuil dans un cheptel, ses conséquences peuvent devenir catastrophiques et des mesures de lutte et de prévention doivent être mises en place. A ce moment là, il faut remplacer le traitement manuel par un traitement moins agressif et instaurer des mesures prophylactiques. Malheureusement, les moyens curatifs et préventifs dont nous disposons actuellement ont montré leurs limites. Les traitements à base de collagénase semblent intéressants, notamment dans l'accélération du processus d'expulsion annexielle. Cependant, l'administration de collagénase dans les vaisseaux ombilicaux après une opération césarienne ne semble pas vraiment accélérer ce processus. Par contre son injection dans l'artère utérine, toujours au cours de la césarienne est apparemment efficace dans la prévention de la non-délivrance et pourrait être un traitement préventif intéressant pour un cheptel connaissant de gros soucis de rétention placentaire post-césarienne. Cet essai que nous avons réalisé à l'Ecole Vétérinaire de Lyon va faire l'objet d'un article qui sera soumis à une revue spécialisée. D'autres études seraient nécessaires pour améliorer le protocole et pour déterminer les conditions d'utilisation optimale de la collagénase en clientèle.

**Le Professeur responsable
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**



P. GUERIN

Le Président de la thèse



Professeur M. BERLAND

Vu et permis d'imprimer

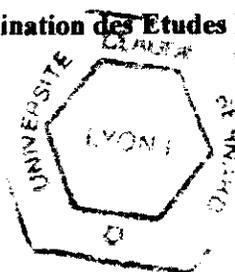
Lyon, le 25 SEP 2002

**Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F. MAUGUIERE**

**Vu : Le Directeur
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**



Professeur J-F CHARY



BIBLIOGRAPHIE

1. ARTHUR GH. Retention of the afterbirth in cattle : a review and commentary. *Vet Ann.* 1979, **19**, 26-36.
2. ARTHUR GH, NOAKES DE, PEARSON H, PARKINSON TJ. *Veterinary reproduction and obstetrics*. 7th ed. London : WB Saunders company Ltd, 1996, 726 p.
3. BALBIN M, FUEYO A, KNAUPER V, PENDAS AM, LOPEZ JM, JIMENEZ MG, MURPHY G, LOPEZ-OTIN C. Collagenase 2 (MMP-8) expression in murine tissue-remodeling processes. Analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus. *J. Biol. Chem.* 1998, **273**, 23959-23968.
4. BARONE R. *Anatomie comparée des Mammifères domestiques, Tome 3 : Splanchnologie, Fascicule 2 : Appareil uro-génital, Fœtus et ses annexes, Péritoine et topographie abdominale*. 1^{ère} ed. Paris : Editions Vigot, 1978, 951 p.
5. BARONE R. *Anatomie comparée des Mammifères domestiques, Tome 5 : Angiologie*. 1^{ère} ed. Paris : Editions Vigot, 1996, 904 p.
6. BENCHARIF D, TAINTURIER D, SLAMA H, BRUYAS JF, BATTUT I, FIENI F. Prostaglandines et post-partum chez la vache. *Rev. Méd. Vét.* 2000, **151**, 401-408.
7. BOLINDER A, SEGUIN B, KINDAHL H, BOULEY D, OTTERBY D. Retained fetal membranes in cows : manual removal versus nonremoval and its effect on reproductive performance. *Theriogenology*. 1988, **30**, 45-56.
8. BOULET M. Efficacité d'un analogue de prostaglandine dans la prévention des involutions utérines retardées et des métrites chez la vache laitière après non délivrance. *Bull des GTV*. 1989, **5**, 5-12.
9. CHASSAGNE M, BARNOUIN J, FAYE B. Epidémiologie descriptive de la rétention placentaire en système intensif laitier en Bretagne. *Vet. Res.* 1996, **27**, 491-501.
10. CHASTANT S, MAILLARD R. BVD et troubles de la reproduction. *Point Vét.* 1999, **30**, 59-66.

11. DERIVAUX J. La rétention placentaire et les affections utérines du post-partum. In : CONSTANTIN A, MEISSONNIER E editors, *L'utérus de la vache, anatomie, physiologie, pathologie*. Paris : Société française de buiatrie, 1981, 329-343.
12. DESROCHERS A, CUVELLIEZ S, TRONCY E. L'anesthésie épidurale caudale chez les bovins. *Point Vét.* 1999, **30**, 451-456.
13. DONG JC, DONG H, CAMPANA A, BISCHOF P. Matrix metalloproteinases and their specific tissue inhibitors in menstruation. *Reproduction*. 2002, **123**, 621-631.
14. DRIEUX H, THIERY G. La placentation chez les Mammifères domestiques : placenta des Bovidés. *Rec. Méd. Vét.* 1951, **127**, 5-25.
15. DUCROT C, CIMAROSTI I, BUGNARD F, VAN DE WIELE A, PHILIPOT JM. Risk factors for infertility in nursing cows linked to calving. *Vet. Res.* 1994, **25**, 196-202.
16. DUFTY JH. Clinical studies on the foetal membranes of Hereford cattle. *Australian Vét. J.* 1974, **50**, 181-184.
17. DYCE KM, SACK WO, WENSING CJG. *Textbook of veterinary anatomy*. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders Company, 1987, 856 p.
18. EILER H. Retained placenta. In : YOUNGQUIST RS, editor. *Current therapy in large animals theriogenology*. Philadelphia : WB Saunders Company, 1997, 340-348.
19. EILER H, HOPKINS FM. Bovine retained placenta : effects of collagenase and hyaluronidase on detachment of placenta. *Biol. Reprod.* 1992, **46**, 580-585.
20. EILER H, HOPKINS FM. Successful treatment of retained placenta with umbilical cord injections of collagenase in cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1993, **203**, 436-443.
21. EILER H, HOPKINS FM, ARMSTRONG-BACKUS CS, LYKE WA. Uterotonic effect of prostaglandin F_{2α} and oxytocin on the postpartum cow. *Am. J. Vet. Res.* 1984, **45**, 1011-1014.
22. EILER H, WAN PY, VALK N, FECTEAU KA. Prevention of retained placenta by injection of collagenase into umbilical arteries of calves delivered by cesarean section : a tolerance study. *Theriogenology*. 1997, **48**, 1147-1152.

23. ERB RE, HINZE PM, GILDOW EM, MORRISON RA. Retained fetal membranes- The effect on prolificacy of dairy cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1958, **133**, 489-496.

24. FECTEAU KA, EILER H. Evaluation of injections of collagenase and oxytetracycline via the umbilical artery as treatment for retained placenta in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 1996, **57**, 522-525.

25. FECTEAU KA, HAFFNER JC, EILER H. The potential of collagenase as a new therapy for separation of human retained placenta : hydrolytic potency on human, equine and bovine placentae. *Placenta.* 1998, **19**, 379-383.

26. FOURICHON C, SEEGER H, MALHER X, BEAUDEAU F. Méta-analyse appliquée aux travaux publiés sur les effets des troubles de santé sur la reproduction de la vache laitière : exemple de la quantification des conséquences de la rétention placentaire. *Epidémiol. et santé anim.* 2000, **37**, 87-93.

27. GALLIGAN DT, FERGUSSON JD. Prevention and treatment of postpartum diseases. *In : Feeding and managing the transition cow, the penn annual conference.* [en-ligne], 1996 (modifié le 23 mars 2001), Center for animal health and productivity. [<http://chapwww.vet.upenn.edu/pc96/prvnrtrtpd.html>] (consulté le 25 septembre 2001).

28. GROSS TS, WILLIAMS WF, MANSPEAKER JE, RUSSEK E. In vitro proteolytic activity of the late pregnant and peripartum bovine placenta. *J. Anim. Sci.* 1985, **61**, 391-392.

29. GROSS TS, WILLIAMS WF, MORELAND TW. Prevention of the retained fetal membrane syndrome (retained placenta) during induced calving in dairy cattle. *Theriogenology.* 1986, **26**, 365-370.

30. GRUNERT E. Etiology of retained bovine placenta. *In : MORROW DA, editor. Current therapy in theriogenology.* Philadelphia : WB Saunders Company. 1980, 180-186.

31. GRUNERT E, SCHULZ LCI, AHLERS D. Retained placenta problems with induced labour in cattle. *In : Proceeding of the 20th world vet congress. vol. 1.* Thessaloniki, Greece, 6-12 July 1975, Thessaloniki : G. Papageorgiou Publishing Co, 1975, 273-278.

32. GUNNINK JW. Post-partum leucocytic activity and its relationship to caesarian section and retained placenta. *Vet. Quart.* 1984, **6**, 55-57.

33. HAFFNER JC, FECTEAU KA, HELD JP, EILER H. Equine retained placenta : technique for and tolerance to umbilical artery injections of collagenase. *Theriogenology*. 1998, **49**, 711-716.
34. HANZEN Ch. *Etude des facteurs de risque de l'infertilité et des pathologies puerpérales et du postpartum chez la vache laitière et la vache viandeuse*. Thèse d'agrégation, Université de Liège, Faculté de médecine vétérinaire, 1994.
35. HANZEN Ch, BAUDOUX Ch. Etude clinique comparative de l'effet de la prostaglandine F_{2α} sur la rétention placentaire chez la vache. *Ann. Méd. Vét.* 1985, **129**, 143-144.
36. HANZEN Ch, HOUTAIN JY, LAURENT Y. Les infections utérines dans l'espèce bovine : 1. aspects étiologiques et épidémiologiques. *Point Vét numéro spécial*. 1996, **28**, 1013-1017.
37. HEINONEN M, HEINONEN K. Retained placenta in cattle : the effect of treatment or nontreatment on puerperal diseases and subsequent fertility. *Acta. Vet. Scand.* 1989, **30**, 425-429.
38. HICKEY GJ, WHITE ME, WICKENDEN RP, ARMSTRONG DA. Effects of oxytocin on placental retention following dystocia. *Vet. Rec.* 1984, **114**, 189-190.
39. JOOSTEN I, STELWAGEN J, DIJKHUIZEN AA. Economic and reproductive consequences of retained placenta in dairy cattle. *Vet. Rec.* 1988, **123**, 53-57.
40. LAVEN RA, PETERS AR. Retained placenta. *Nebraska Veterinary Newsletter*. [en ligne]. 1997, **26**. [<http://ww2.netnitco/users/djligda/wblinks1.htm>] (consulté le 15 octobre 2001).
41. LACHATRE S. *Le placenta et les annexes fœtales des principales espèces domestiques*. Thèse Méd. Vét., Toulouse, 1994, n°94, 184 p.
42. LEIDL W, HEGNER D, ROCKEL P. Investigations on the PGF_{2α} concentration in maternal and foetal cotyledons of cows with and without retained foetal membranes. *Zbl. Vet. Med. A.* 1980, **27**, 691-696.
43. LEWIS GS. Uterine health and disorders. *J. Dairy Sci.* 1997, **80**, 984-994.
44. LOSSOIS P. *Contribution à l'étude de la rétention annexielle chez la vache à travers les résultats de l'enquête éco-pathologique en continu de l'I.N.R.A.* Thèse Méd. Vét., Toulouse, 1981, n°109, 59 p.

45. MARKUSFELD O. Periparturient traits in seven high dairy herds. Incidence rates, association with parity, and interrelationships among traits. *J. Dairy Sci.* 1987, **70**, 158-166.
46. MARNAS D. *Induction du part et rétention placentaire dans l'espèce bovine.* Thèse Méd. Vét. Lyon, 1987, n°33, 107 p.
47. MARTIN LR, WILLIAMS WF, RUSSEK E, GROSS TS. Postpartum uterine motility measurements in dairy cows retaining their fetal membranes. *Theriogenology.* 1981, **15**, 513-524.
48. MIYOSHI M, SAWAMUKAI Y, IWANAGA T. Reduced phagocytic activity of macrophages in the bovine retained placenta. *Reprod. Domestic. Anim.* 2002, **31**, 53-56
49. MULLER LD, OWENS MJ. Factors associated with the incidence of retained placentas. *J. Dairy Sci.* 1974, **57**, 725-728.
50. NOAKES DE. *Fertility and obstetrics in cattle.* 2nd ed. Oxford : Blackwell Science Ltd, 1997, 146 p.
51. PAISLEY LG, MICKELSEN WD, ANDERSON PB. Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infection of cows : a review. *Theriogenology.* 1986, **25**, 353-381.
52. PASSARGE E. *Atlas de poche de génétique.* Paris : Flammarion, 1995, 406 p.
53. PATTERSON DJ, BELLOWS RA, BURFENING PJ. Effects of caesarean section, retained placenta and vaginal or uterine prolapse on subsequent fertility in beef cattle. *J. Anim. Sci.* 1981, **53**, 916-921.
54. PAVAUX CI. Eléments d'anatomie. In : CONSTANTIN A, MEISSONNIER E, editors. L'utérus de la vache, anatomie, physiologie, pathologie. Paris : Société française de buiatrie, 1981, 9-52.
55. PETER AT, BOSU WTK. Peripartal endocrine changes associated with retained placenta in dairy cows. *Theriogenology.* 1987, **28**, 383-394.
56. PETERS AR, POOLE DA. Induction of parturition in dairy cows with dexamethasone. *Vet. Rec.* 1992, **131**, 576-578.

57. PETERS AR, BALL PJH. *Reproduction in cattle*. 2nd ed. Oxford : Blackwell Science Ltd, 1995, 234 p.
58. PETERS AR, LAVEN RA. Treatment of bovine retained placenta and its effects. *Vet. Rec.* 1996, **139**, 535-539.
59. RAJABI MR, DEAN DD, BEYDOUN SN, WOESSNER JF. Elevated tissue levels of collagenase during dilatation of uterine cervix in human parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988, **159**, 971-976.
60. RISCO CA, ARCHBALD, ELLIOTT J, TRAN T, CHAVATTE P. Effect of hormonal treatment on fertility in dairy cows with dystocia or retained fetal membranes at parturition. *J. Dairy Sci.* 1994, **77**, 2562-2569.
61. ROBERTS SJ. *Veterinary obstetrics and genital diseases*. 3rd ed. Woodstock : Ithaca, 1986, 551 p.
62. SANDALS WCD, CURTIS RA, COTE JF, MARTIN SW. The effect of retained placenta and metritis complex on reproductive performance in dairy cattle- A case control study. *Can. Vet. J.* 1979, **20**, 131-135.
63. SELLIER J. *Contribution à l'étude de la rétention annexielle à travers les résultats de l'enquête éco-pathologique en continu de l'INRA. Conséquences zootechniques et économiques*. Thèse Méd. Vét. Toulouse, 1982, n°27, 88 p.
64. SHARPE KL, EILER H, HOPKINS FM. Changes in the proportion of type I and type III collagen in the developing and retained bovine placentome. *Biol. Reprod.* 1990, **43**, 229-235.
65. SQUIRE AG. Therapy for retained placenta. In : MORROW DA, editor. *Current therapy in theriogenology*. Philadelphia : WB Saunders Company. 1980, 186-189.
66. STEVENS RD, DINSMORE RP. Treatment of dairy cows at parturition with prostaglandin F_{2α} or oxytocin for prevention of retained fetal membranes. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1997, **211**, 1280-1284.
67. STOCKER H, WAELCHLI RO. A clinical trial on the effect of prostaglandin F_{2α} on placental expulsion in dairy cattle after caesarean operation. *Vet. Rec.* 1993, **132**, 507-508.
68. STRYER L. *La biochimie*. 4^{ème} éd. Paris : Flammarion, 1997, 1065 p.

69. TRINDER N, WOODHOUSE CD, RENTON CP. The effect of vitamin E and selenium on the incidence of retained placentae in dairy cows. *Vet. Rec.* 1969, **85**, 550-553.
70. VALLET A. La rétention placentaire chez la vache. Essai de prophylaxie par le sélénite de sodium. *Rec. Méd. Vét.* 1985, **161**, 431-436.
71. VALLET A, BADINAND F. La rétention placentaire. In : INSTITUE DE L'ELEVAGE editor. *Maladies des bovins*. 3^{ième} ed., Paris : Edition France Agricole, 2000, 286-289.
72. VAN WERVEN T, SCHUKKEN YH, LLOYD J, BRAND A, HEERINGA HTj, SHEA M. The effects of duration of retained placenta on reproduction, milk production, postpartum disease and culling rate. *Theriogenology*. 1992, **37**, 1191-1203.
73. VENABLE JH, McDONALD LE. Postparturient bovine uterine motility. Normal and after experimentally produced retention of the fetal membranes. *Am. J. Vet. Res.* 1958, **19**, 308-313.
74. WAELCHLI RO, THUN R, STOCKER H. Effect of flunixin meglumine on placental expulsion in dairy cattle after a caesarean. *Vet. Rec.* 1999, **144**, 702-703.
75. WETHERILL GD. Retained placenta in the bovine. A brief review. *Can. Vet. J.* 1965, **6**, 290-294.
76. WINKLER M, OBERPICHLER A, TSCHESCHE H, RUCK P, FISCHER DC, RATH W. Collagenolysis in the lower uterine segment during parturition at term : correlations with stage of cervical dilatation and duration of labour. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999, **181**, 153-158.
77. ZAUG JL, NUSSBAUM M. Epidural injection of xylazine : a new option for surgical analgesia of bovine abdomen and udder. *Vet. Med.* 1990, **85**, 1043-1046.

BOSC LILIAN

La rétention placentaire chez la vache ; essai de prévention par injection de collagénase dans l'artère utérine au cours de l'opération césarienne

Thèse Vétérinaire : Lyon , (le 6 novembre 2002)

RESUME : La rétention placentaire est une affection courante en élevage bovin. Son étiologie précise n'est toujours pas connue actuellement, mais de nombreux facteurs de risque sont identifiés. Les conséquences médicales, zootechniques et économiques de cette pathologie peuvent devenir catastrophiques si son incidence dans le troupeau dépasse un certain seuil. Malheureusement, les traitements curatifs ou préventifs de cette affection n'apportent pas toujours satisfaction. Cependant, les traitements à base de collagénase semblent prometteurs. En effet, dans notre étude, l'injection de collagénase dans l'artère utérine au cours de la césarienne semble diminuer le temps de rétention annexielle (39.7 ± 21.9 heures pour les animaux traités contre 114.0 ± 24.3 heures pour les animaux non traités). Des études complémentaires seraient nécessaires pour améliorer le protocole et le rendre facilement utilisable en pratique courante.

MOTS CLES :

- vache
- rétention placentaire
- césarienne
- collagénase

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Michel BERLAND
1er Assesseur : Monsieur le Professeur Pierre GUERIN
2ème Assesseur : Monsieur le Professeur Stéphane MARTINOT

DATE DE SOUTENANCE : 6 novembre 2002

ADRESSE DE L'AUTEUR :

9 les Bessards
26600 Tain l'Hermitage