

Traitement préventif de l'avortement brucellique de la vache par le chlorhydrate d'oxytétracycline

M. PLOMMET, R. FENSTERBANK, J. GESTIN (*)

note présentée par M. LAGNEAU

Quand le praticien est appelé dans une étable où débute une épizootie de brucellose, il ne dispose guère de moyens efficaces pour intervenir. Si le troupeau est correctement vacciné, il peut limiter l'extension de l'infection en pratiquant une vaccination de rappel et en imposant l'isolement des parturientes. Si le troupeau n'est pas vacciné, l'intervention vaccinale « en catastrophe » n'a que peu de chance d'être efficace : à la suite d'un seul avortement, la contamination d'une part notable de l'effectif est déjà très probable ; la vaccination venant ensuite ne peut plus rien éviter.

Ainsi désarmés, quelques praticiens utilisent des traitements considérés comme susceptibles d'empêcher l'avortement (CRUIKSHANK, 1949, LARSEN et GILMAN, 1950, KUPPUSWAMY, 1954, KOSTNER, 1957, BEACKBURN, 1960, FIOCRE, 1967). Ce sont :

— soit des corps chimiques tels que la Cryogénine, l'acide isonicotinique (Rimifon), la vitamine K3 (Ménadione), le Pentoxyl, la lomidine (Bérénil), le BAL (dimercapto-2, 3, propanol), etc...

— soit des hormones : progestérone (+ vitamine E),

— soit des antibiotiques : groupe des tétracyclines surtout, mais aussi chloramphénicol, streptomycine, etc... seuls ou en association.

Les premiers produits mentionnés ne sont en fait plus guère employés. Les antibiotiques par contre, utilisés en thérapeutique humaine, ont fait l'objet d'essais encourageants. Mais le coût total du traitement (antibiotiques plus intervention) est prohibitif en médecine vétérinaire. Par ailleurs, les essais d'efficacité manquent de rigueur ou sont incomplets. Deux aspects du problème sont, en particulier, le plus souvent négligés : le moment du traitement par

(*) Avec la collaboration technique de G. BEZARD et R. BORDE.

rapport d'une part au début de l'infection, et d'autre part au stade de gestation. Ces deux éléments sont pourtant d'une importance primordiale comme nous le verrons plus loin.

Au cours de recherches sur la brucellose expérimentale des bovins poursuivies à la Station (Annales de Recherches vétérinaires, 1970, 1971, 1972) PHILIPPON *et al.*, 1971 ont montré que le chlorhydrate d'oxytétracycline (*) en solution saline, à la dose de 16 g au total, en 4 injections intrapéritonéales successives faites de 9 à 6 jours avant l'inoculation expérimentale, réalisée elle-même au 5-6^e mois de gestation, prévient à peu près régulièrement l'avortement brucellique : sur 15 vaches en expérience, 14 ont donné naissance à un veau à terme et une seule à un veau prématuré de 2 jours, alors que les 15 témoins ont donné naissance à 2 veaux à terme seulement, mais il y a 9 avortements et 4 prématurés. Il faut ajouter que ce traitement a permis à 6 vaches de « guérir », en ce sens qu'après une phase infectieuse, décelée par la sérologie et la bactériologie, elles étaient bactériologiquement indemnes de brucellose, 16 semaines après le part, lors de l'abattage.

Des essais ultérieurs nous ont montré que, après injection intrapéritonéale de 10 g de chlorhydrate d'oxytétracycline solubilisé dans 75 ml de solution NaCl à 8,5 p. 1000, on retrouve l'antibiotique dans les tissus lymphatiques pendant près de 20 jours. On pourrait par ce moyen réduire à la fois la dose totale de produit utilisé et le nombre des interventions, donc abaisser le coût du traitement.

Ces résultats nous ont conduits à étudier l'utilisation de cet antibiotique par voie intrapéritonéale dans la prévention des avortements brucelliques. Il fallait expérimenter dans des conditions transposables en pratique, c'est-à-dire tenir compte de l'ancienneté de l'infection et du stade de gestation au moment de l'intervention d'une part, et profiter, autant que possible de l'effet-retard d'autre part.

Pour cela, nous avons mis en place le schéma expérimental indiqué au tableau 1, où un troupeau de 45 génisses frisonnes en 1^{re} gestation, non vaccinées et indemnes de brucellose, a été divisé au hasard en 3 lots eux-mêmes séparés au hasard en 3 groupes, et infecté par instillation conjonctivale de la dose standard d'épreuve de *Brucella abortus*. Les lots A, B et C représentent le cas des vaches contaminées à différents stades de la gestation (2, 4 et 6 mois) ; le lot A, inoculé à 2 mois, représente aussi, à notre point de vue, le cas des vaches contaminées avant la gestation ou même au cours de la

(*) Terramycine PFIZER.

gestation précédente. En effet, après mise bas, l'infection se cantonne à quelques gîtes ganglionnaires pour se manifester à nouveau progressivement au cours de la gestation suivante. L'effet-retard de l'injection intrapéritonéale permet d'espacer les injections tout en couvrant une période assez longue : nous nous sommes placés dans les conditions expérimentales les plus sévères, en injectant l'antibiotique 1 mois avant ou 1 mois après l'inoculation d'épreuve, ou dans les groupes 3, à 2 mois d'intervalle. Il faut noter que dans les groupes 3, les lots B et C ont reçu respectivement 1 ou 2 injections avant l'inoculation.

Lot	Groupe	Mois de gestation							
		1	2	3	4	5	6	7	8
A	1								
	2			T					
	3			T		T		T	
B	1								
	2					T			
	3			T		T		T	
C	1								
	2							T	
	3			T		T		T	

TABLEAU 1

Schéma expérimental

Le troupeau expérimental de 45 génisses est divisé en 3 lots A, B et C de 15 animaux chacun, infectés respectivement à 2, 4 et 6 mois de gestation par instillation conjonctivale de la dose d'épreuve standard de *Brucella abortus*.

Chaque lot est lui-même divisé en 3 groupes de 5 génisses :

le groupe 1 ne reçoit pas de traitement et sert de témoin,

le groupe 2 reçoit 1 injection de l'antibiotique 1 mois après infection,

le groupe 3 reçoit 3 injections, aux 3^e, 5^e et 7^e mois de gestation.

En gris : la période d'infection.

Le signe T représente une injection intrapéritonéale de 10 g de chlorhydrate d'oxytétracycline dissous dans 75 ml de solution de NaCl à 8,5 p. 1000.

Les résultats cliniques, donnés au tableau 2, montrent que : sur 15 témoins (groupe 1), il y a un seul veau vivant à terme, alors que dans le groupe A₃, il y en a 4 sur 5, ainsi que 2/5 dans les groupes A₂ et C₃. On peut donc conclure, de ce seul point de vue, en considérant le groupe A, que le traitement a d'autant plus de chances d'être efficace qu'il a lieu plus tôt dans le cours de la gestation et qu'il est répété. Les traitements plus tardifs, même renouvelés, ne sont pratiquement pas efficaces.

Les résultats bactériologiques (tableau 3) montrent, par contre, dans chaque lot A, B ou C, une diminution importante du degré moyen de l'infection des groupes 3, par rapport aux groupes 2 et témoin. C'est dans ces mêmes groupes 3 que l'on retrouve 4 des 5 génisses guéries de brucellose lors de l'abattage (l'une d'entre elles avait pourtant avorté ; la 5^e faisant partie de A₂). En d'autres termes, l'injection de l'antibiotique, 1 mois après l'inoculation, n'amène aucune diminution du degré d'infection, alors que 3 injec-

TABLEAU 2
Résultats cliniques

Lot \ Groupe	1	2	3	Parts normaux Total
A	5 A	3 A 2 PN	1 A 4 PN	6/15
B	2 A 2 PP 1 PN	4 A 1 PN	5 A	2/15
C	3 A 1 PP (+ 1 vide)	4 A 1 PP	3 A 2 PN	2/14
Parts normaux Total	1/14	3/15	6/15	

Les mises bas sont classées en 3 catégories, selon la survie du fœtus au-delà de la 48^e heure après la naissance et selon la durée de gestation en :

- part normal (PN), c'est-à-dire naissance à terme (274 ± 10 jours) d'un veau viable,
- part prématuré (PP), veau viable, né avant terme (moins de 264 jours),
- avortement (A), veau non viable, né avant terme.

Une vache (lot C₁) s'est révélée vide.

TABLEAU 3
Degré moyen d'infection par groupe

Lot \ Groupe	1	2	3
A	1,07	1,45 (1)	0,59 (2)
B	1,47	1,49	0,60 (1)
C	1,08	1,09	0,52 (1)

Les vaches sont abattues et autopsiées 6 semaines après le part. La numé-
 ration des *Brucella* sur les cultures des 11 ganglions et organes examinés
 permet de connaître le nombre de germes par g de prélèvement, et de
 lui affecter un nombre conventionnel (1 pour 1 à 9 germes, 2 pour 10
 à 99, etc...). Le chiffre indiqué est le quotient de la somme de ces nombres
 pour un groupe par 55, le nombre total de prélèvements dans le groupe.
 Entre parenthèses, le nombre de génisses retrouvées non infectées, par
 culture, à l'abattage.

tions espacées de 2 mois ont une activité notable, au point d'obtenir quelques guérisons.

Il y a donc une certaine contradiction entre les résultats bactériologiques et cliniques : les vaches du groupe 3 sont peu infectées, mais seules celles du lot A n'avortent pas. Nous retrouvons ici la dissociation signalée précédemment (PHILIPPON, RENOUX, PLOMET, 1971) entre l'intensité d'infection de la mère et celle du fœtus, l'avortement traduisant l'infection de ce dernier. Ces résultats suggèrent la pathogénie suivante : sur les vaches inoculées au début de la gestation (ou *a fortiori* avant), la maladie évolue assez lentement pour permettre au fœtus de résister à la contamination maternelle pour peu que l'on ralentisse encore cette évolution. Après un certain délai, le veau devient résistant par lui-même, ce qui lui permet de mener sa vie intra-utérine à terme malgré un degré élevé d'infection de la mère en fin de gestation. Sur les vaches inoculées au milieu de la gestation, la maladie évolue trop rapidement au niveau du placenta pour prévenir la contamination du fœtus à moins d'intervenir très précocement après, ou même, avant l'inoculation. Un tel traitement réduit cependant très notablement le degré d'infection de la mère.

Nous pouvons noter que sur le plan du degré d'infection des vaches, les traitements faits 1 mois avant l'inoculation ont une certaine efficacité: C_3 est moins infecté que C_2 , bien que l'un et l'autre aient reçu 1 seule injection après inoculation, de même que B_3 se différencie de B_2 . Dans l'expérience antérieure (PHILIPPON *et al.*, 1971), l'injection faite 6 jours avant l'inoculation avait une influence encore plus nette, en particulier sur le devenir de la gestation.

Nous ne voulons pas discuter plus longuement ici de ces différents problèmes qui feront l'objet de publications ultérieures détaillées, ni même envisager la possibilité de traitement curatif de la brucellose ; ce serait prématuré au vu de ces seuls résultats. Nous pensons cependant que le chlorhydrate d'oxytétracycline, en solution aqueuse et par voie intrapéritonéale, pourrait en pratique éviter l'avortement de vaches déjà brucelliques, ou soumises à un risque important de contagion.

En effet, à l'issue de ces expériences, nous savons que le chlorhydrate d'oxytétracycline injecté par voie intrapéritonéale en solution aqueuse, persiste dans les tissus au moins 20 jours, et a un effet très marqué sur l'évolution de la brucellose expérimentale. Injecté au 5-6^e mois de la gestation, 6 jours avant l'inoculation infectante, il a prévenu l'avortement sur toutes les vaches en expérience. Injecté à 3, 5 et 7 mois de gestation sur des vaches inoculées au 2^e mois, il a permis d'obtenir 4 veaux vivants et à terme sur 5.

On peut donc raisonnablement en inférer que le traitement sera efficace à condition d'être institué :

1^o soit dans une période allant du 15^e jour avant au 15^e jour après l'inoculation infectante,

2^o soit avant le 2^e mois de gestation, en cas d'inoculation antérieure. Dans ce cas, la répétition des injections sera indispensable pour assurer le succès de l'intervention.

Comment peut-on alors opérer en pratique ?

Selon que la maladie est à son début ou, que l'enzootie est déjà bien installée, le praticien sera amené à agir de deux façons très différentes :

1^o la maladie est à son début, c'est-à-dire que le premier cas de brucellose vient d'apparaître dans un troupeau auparavant sain. Le délai d'intervention et de diagnostic laisse une partie de l'effectif se contaminer ; l'enzootie est sur le point d'éclater, surtout si le troupeau n'est pas vacciné. En intervenant dans les 15 premiers jours, sur la totalité de l'effectif, par une injection unique de chlorhydrate d'oxytétracycline, associée à une injection, première ou de rappel,

d'un vaccin tué efficace (il y a naturellement incompatibilité entre un vaccin vivant et l'antibiotique), on devrait : 1° ralentir suffisamment le développement de l'infection sur les animaux contaminés pour éviter la majorité des avortements, 2° arrêter ou ralentir l'extension de l'épizootie par la réduction de la contamination due aux avortements et par l'établissement ou le renforcement de l'immunité des vaccinés.

2° la maladie est déjà bien installée. C'est le cas si le praticien n'a pu intervenir dans les 15 premiers jours, ou s'il tente de prévenir les avortements sur un troupeau déjà contaminé depuis longtemps. Au vu de nos résultats, il apparaît illusoire de traiter l'ensemble des vaches par une injection unique, comme de traiter celles qui ont dépassé le 3^e mois de gestation. Dans ce cas, outre la vaccination d'urgence, destinée à protéger autant qu'il est possible les vaches qui auraient, par chance, échappé à la contamination, le traitement par l'oxytétracycline au 2-3^e mois de gestation, répété au 4-5^e mois, puis au 6-7^e mois, devrait permettre de sauver la plupart des veaux. On peut même penser qu'un traitement comportant 2 injections de 10 g à 1 mois d'intervalle (3-4^e et 4-5^e mois) serait au moins autant et peut-être plus efficace que le traitement de type A₃, comportant 3 injections à 2 mois d'intervalle. Seule l'expérience peut confirmer ou infirmer cette hypothèse.

Il est possible qu'en pratique il soit difficile de distinguer la maladie récente de la maladie ancienne. S'il en est ainsi, dans le doute, le vétérinaire devra opter pour le 2^e type de traitement, toute simplification injustifiée ne pouvant que le conduire à des déboires. Nous insistons également sur la nécessité de respecter les modalités de traitement : il serait, en effet, très aléatoire d'extrapoler nos résultats à des traitements différents, soit par la nature de l'antibiotique lui-même, soit par la forme pharmaceutique, soit par la dose, avant que des expériences rigoureuses de contrôle soient entreprises.

*Station de Pathologie de la Reproduction
I. N. R. A. Centre de Tours
37-Nouzilly.*

RÉSUMÉ

Quarante-cinq génisses réparties en 3 lots (A, B, C) de 15 ont été inoculées par voie conjonctivale par la souche *Brucella abortus* 544, respectivement aux 2^e, 4^e et 6^e mois de la gestation. Dans chaque lot, un groupe 1 (5 génisses) n'a reçu aucun traitement ; un groupe 2 (5 génisses) a reçu une injection intrapéritonéale de 10 g d'oxyté-

tracycline en solution aqueuse un mois après l'inoculation ; un groupe 3 a reçu 3 injections aux 3^e, 5^e et 7^e mois de gestation. Alors qu'une seule vache du groupe témoin 1 a donné un veau normal à terme, il y en a eu 3 dans le groupe 2 dont 2 dans le lot A et 6 dans le groupe 3, dont 4 dans le lot A.

Les vaches ont été abattues six semaines après leur vêlage, et le degré d'infection des carcasses établi par numération des *Brucella* dans les organes et ganglions. Les vaches des groupes 1 et 2 sont en moyenne infectées au même degré ; par contre, celles du groupe 3 sont très peu infectées. Cinq vaches sont indemnes de brucellose à l'abattage (4 dans les groupes traités 3 fois, 1 dans un groupe traité une fois).

Ces résultats, ajoutés à ceux obtenus dans un travail antérieur, permettent de proposer deux schémas de traitement préventif des avortements brucelliques dans la nature, selon que dans le troupeau la maladie est d'apparition récente ou ancienne. Dans le 1^{er} cas, traitement simultané de tous les animaux par une injection intrapéritonéale de 10 g d'oxytétracycline ; dans le second, 2 ou 3 injections de 10 g au début de la gestation (2-3^e mois) espacées de 1 mois et demi.

BIBLIOGRAPHIE

- BLACKBURN (P. S.). — Reviews of the progress of dairy science. Section E. Diseases of dairy cattle. *J. Dairy Res.*, 1960, **27**, 435-464.
- CRUICKSHANK (J. C.). — The treatment of experimental infection with *Brucella abortus* on guinea-pigs, including a trial of aureomycin. *Mon. Bull. Minist. Hlth.*, 1949, **8**, 190-202.
- FIGOIRE (B.). — Traitement et chimio-prévention de l'avortement brucellique des bovins par le 4-4', diamidéno diazo amino benzol. *Bull. Acad. Vét. Fr.*, 1947, **40**, 159-167.
- KOSTNER (M.). — Terramycin und Abortus-Bang. *Tierarztl. Umsch.*, 1957, **12**, 395-396.
- KUPPUSWAMY (P. B.). — Chemotherapy of brucellosis in rams. *N. Z. vet. J.*, 1954, **2**, 110-118.
- LARSEN (P. H.), GILMAN (H. L.). — Aureomycin as a treatment of acute brucellosis of cattle. *Cornell vet.*, 1950, **40**, 259-272.
- PHILIPPON (A.), PLOMMET (M.), RENOUX (G.), GESTIN (J.) et FENSTERBANK (R.). — Brucellose bovine expérimentale. VII. Influence sur l'évolution de l'infection d'une faible concentration d'oxytétracycline dans l'organisme au moment de l'inoculation. *Ann. Rech. vétér.*, 1971, **2**, 147-157.
- PHILIPPON (A.), RENOUX (G.), PLOMMET (M.). — Brucellose bovine expérimentale. VI. Infection par *Brucella abortus* des veaux à la naissance. *Ann. Rech. vétér.*, 1971, **2**, 69-76.

Discussion

L. PIGOURY. — En matière de prophylaxie de la brucellose, il convient de distinguer d'une part la prévention du symptôme majeur de la maladie, c'est-à-dire l'avortement, et d'autre part la prévention de l'infection proprement dite par *Brucella* qui provoque l'avortement.

Dans l'étude expérimentale de MM. PLOMMET et collaborateurs, que vient de nous présenter avec tant de clarté M. LAGNEAU, si le traitement est bien préventif de l'avortement, il est curatif vis-à-vis de l'infection pour tous les groupes de vaches ayant reçu du chlorhydrate d'oxytétracycline après l'injection infectante.

En ce qui concerne la prévention de l'infection brucellique elle-même, elle se trouve incluse dans le protocole relatif aux deux groupes B₂ et C₂, du fait de l'administration de l'antibiotique avant l'injection de *Brucella*. Par voie de conséquence, il y a, *a fortiori*, prévention de l'avortement.

Il est regrettable que les auteurs n'aient pu conserver les vaches plus longtemps afin de suivre la cinétique des agglutinines et des sensibilisatrices pendant plusieurs mois. Il eût été en effet du plus grand intérêt de mettre en évidence l'action éventuelle de l'antibiotique sur l'élaboration des anticorps et l'évolution de leur taux, en vue de déterminer dans quelle mesure le traitement serait conciliable avec la réglementation sanitaire actuelle de la brucellose.

M. GRIMPRET. — Tout en soulignant l'intérêt de cette communication, il semble utile de connaître :

Combien de sujets ont avorté dans le groupe témoin de chacun des trois lots de quinze vaches pleines ?

Le résultat d'un examen sérologique effectué simultanément avant la sacrifice des vaches qui ont subi le traitement au chlorhydrate d'oxytétracycline et chez lesquelles, à partir des ganglions pelviens, ces *Brucella* n'ont pu être mises en évidence ?