

Université Mustapha  
Stamboli Mascara



جامعة مصطفى إسطنبولي  
معسكر

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de *Biologie*

## THESE de DOCTORAT

Intitulé

*Traitements alternatifs des endométrites bovines*

*Présentée par* : Kouider Zine El Abidine

**Le : 26 /06/2023**

Devant le jury :

**Président** : Meddah Boumediene

**Grade Professeur**

**Université de Mascara**

**Examineur** : Benhenifia Mokhtar  
Bachir

**Grade MCA**

**Université de Mascara**

**Examineur** : Bensmira Zaza

**Grade MCA**

**Université de Mascara**

**Examineur** : Selles Sidi Mohamed  
ammar

**Grade MCA**

**Université de Tiaret**

**Examineur** : Boumezrag Assia

**Grade MCA**

**Université de Tiaret**

**Encadreur** : Benbarek Hama

**Grade Professeur**

**Université de Mascara**

**Co-Encadreur** : Aissat Saad

**Grade MCA**

**Université de Tiaret**

**Année Universitaire : 2022.-2023**

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail à : Mes chers parents pour leur soutien  
et encouragement que Dieu les garde*

*Mes sœurs pour leurs encouragements  
continus*

*Ma nièce la petite fleur Sakhaa Aroua*

*Tous les membres de ma famille.*

# *Remerciements*

*Je remercie en premier lieu Dieu de m'avoir donné la volonté et le courage pour réaliser ce travail.*

*Mes vifs remerciements aux membres du jury, Professeur MEDDAH BOUMEDIENNE pour avoir accepté de présider le jury et au Docteur Benhenifia Mokhtar Bachir, Bensmira Zaza, Selles sidi mohamed ammar et Boumezrag assia qui m'ont fait un grand honneur d'avoir accepté d'évaluer ce travail.*

*Je tiens à remercier grandement Monsieur Hama Benbarek et Monsieur Aissat Saad pour leur grande disponibilité et leurs précieux conseils, ainsi que pour le temps consacré au suivi théorique et pratique tout au long de la réalisation de cette étude ;*

*Comme je tiens à vivement remercier le Docteur Missoum, Chef de service de cytologie et ses collaborateurs de la polyclinique Zaaroura/Tiaret, pour l'aide attribuée à la coloration des frottis et leur mise en évidence à l'observation microscopique ; et au Docteur Houari Hemida ainsi que le Professeur Amara karim pour l'interprétation de ces coupes cytologiques ;*

*Combien j'apprécie le soutien qui m'a été fourni par Monsieur Hamoudi Si Mohamed, Gouichiche Tayeb et Hadidi Kada pour leurs assistances et collaborations pour réaliser ce travail ;*

# Sommaire

## La partie bibliographique

<b>1/ Les endométrites</b>	
1-1 Définition.....	04
1-2 Classification de l'endométrite.....	04
1-3 Immunité et défense de l'appareil reproducteur de l'hôte .....	04
<b>2/ Approche thérapeutique</b>	
<b>2-1-Traitement hormonal.....</b>	<b>07</b>
2-1-1 La prostaglandine F2 $\alpha$ .....	07
2-1-2 Les œstrogènes.....	07
2-1-3 L'ocytocine.....	07
<b>2-2 Traitement antimicrobien.....</b>	<b>07</b>
2-2-1 Thérapie intra-utérine.....	08
<b>2-2-1-a Infusion des antiseptiques.....</b>	<b>08</b>
2-2-1-b Antibiothérapie.....	08
2-2-2 Thérapie systémique.....	09
<b>2-3 Immunomodulateurs.....</b>	<b>09</b>
3-1 2-E. coli Lipopolysaccharides.....	09
2-3-2 Leucotriène B4.....	09
<b>3/ Antibiorésistance</b>	
<b>3-1 Définition.....</b>	<b>12</b>
3-2 Résistance acquise et résistance naturelle .....	12
3-3 Résistance naturelle ou innée .....	12
3-4 Résistance acquise.....	12
3-5 Affections utérines et antibiorésistance .....	13
<b>4/ Le miel</b>	
4-1 Définition.....	16
4-2 Composition physico-chimique.....	16
4-2-1 Les sucres .....	18
4-2-2 Teneur en eau .....	18
4-2-3 Les acides .....	19
4-2-4 Acides aminés et protéines .....	19
4-2-5 Lipides.....	20
4-2-6 Vitamines .....	20
4-2-7 Composés phénoliques.....	20
4-2-8 Eléments Minéraux.....	20
4-2-9 Substances diverses.....	20
4-3- Propriétés biologiques du miel.....	21
4-3-1 Activité antibactérienne.....	21

4-3-2 Osmolarité .....	22
4-3-4 Peroxyde d'hydrogène .....	22
4-3-5 Methylglyoxal (MGO) .....	23
4-3-6 La royalisine ou bee defensine-1 .....	23
4-4 Les composés phénoliques .....	24
<b>5-5 Propriétés cicatrisantes.....</b>	<b>24</b>

### **Partie expérimentale**

• Matériel et méthode .....	28
• Résultats.....	35
• Discussion .....	47

## Résumé

Cette étude a été menée pour tester l'efficacité thérapeutique d'une infusion intra-utérine de deux variétés de miel dans le traitement de l'endométrite bovine. Notre choix s'est porté sur des animaux traités aux antibiotiques deux ou trois fois sans succès. Le délai minimum entre le dernier traitement antibiotique et notre étude était un mois. Vingt-huit vaches atteintes d'endométrite clinique ont été réparties en deux groupes « A et B » chaque groupe a été traité par une infusion d'une variété de miel par voie intra-utérine. Le suivi des vaches a été effectué avant l'infusion de miel 24 heures et sept jours après l'infusion de miel par un examen clinique ; échographique et cytologique. Le suivi de la fertilité a été réalisé sur onze vaches par un examen échographique. Sept jours après l'infusion de miel "A", 100% des vaches atteintes d'endométrite ont montré une réabsorption totale des sécrétions utérines avec disparition totale des sécrétions purulentes. 12 des 13 vaches étaient en chaleur le septième jour avec du mucus translucide. D'un point de vue cytologique, les frottis étaient riches en cellules endométriales. Sept jours après l'infusion de miel "B", 12 Vs 15 vaches ont présenté une réabsorption totale des sécrétions utérines avec disparition totale des écoulements purulents et 02 ont été en chaleur le septième jour avec mucus translucide. Cytologiquement, les frottis étaient très riches en cellules endométriales. Chez 03 vaches l'écoulement purulent était toujours présent. 12 animaux ont été inséminés au deuxième œstrus après le traitement. Le taux de conception a été estimé après deux mois de la dernière insémination. Le taux de conception était de 5 dans le groupe A et de 3 dans le groupe B. Ces résultats montrent que le miel a prouvé son pouvoir thérapeutique pour l'endométrite bovine, par son effet de drainage des sécrétions utérines pathologiques, la régénération de l'épithélium endométrial et l'amélioration du ~~ta~~ taux de fertilité.

**Mots clés :** Efficacité thérapeutique, miel, suivi, réabsorption, conception

## **Abstract**

This study was conducted to test the therapeutic efficacy of an intrauterine infusion of two varieties of honey in the treatment of bovine endometritis. Our choice focused on animals treated with antibiotics twice or three times without success. The minimum time between the last treatment antibiotics and our study was one month. Twenty-eight cows with clinical endometritis were divided into two groups "A and B" each group was treated with an infusion of a honey variety by intra uterine route. The monitoring of the cows was carried before infusion of honey and 24 hours and seven days after the infusion of honey by a clinical examination; ultrasound and cytology. Fertility monitoring was carried out in eleven cows by an ultrasound examination. Seven days after the honey infusion of honey "A", 100% of the cows with endometritis showed total reabsorption of uterine fluids with total disappearance of purulent discharge 12 of the 13 cows were in heat on the seventh day with translucent mucus. From a cytological point of view, the smears were rich in endometrial cells. Seven days after the infusion of honey "B", 12 Vs 15 cows presented a total reabsorption of uterine fluids with total disappearance of the purulent discharge and 02 were in heat on the seventh day with translucent mucus. Cytologically, the smears were very rich in endometrial cells. In 03 cows the purulent discharge was still present. 12 Animals were inseminated in the second estrus after treatment. The conception rate was estimated after two months of the last insemination. Conception rate was 5 in group A and 3 in group B. These results show that honey has proven its therapeutic power for bovine endometritis, by its drainage effect of pathological uterine fluids, the regeneration of the endometrial epithelium and the improvement of the fertility rate.

## ملخص

أجريت هذه الدراسة لاختبار فعالية نوعان من العسل في علاج التهاب بطانة الرحم البقري . وللتحقيق من ذلك تم تركيز اختيارنا على الحيوانات المعالجة بالمضادات الحيوية مرتين أو ثلاث مرات لكن دون جدوى. حيث كان الحد الأدنى للوقت بين آخر علاج بالمضادات الحيوية ودراستنا هذه هو شهر واحد. وعليه تم تقسيم 28 بقرة مصابة بالتهاب بطانة الرحم إلى مجموعتين " أ و ب " عُلجت كل مجموعة بحقن نوع من العسل في الرحم.

وبعد 24 ساعة من الحقن وعند المراقبة وباستعمال الموجات فوق الصوتية والفحص السريري وعلم الخلايا . وبعد مرور أسبوع على حقن المجموعة " أ " كانت النتائج 100 % من هذه الابقار المصابة بالالتهاب ,

حيث إعادة امتصاص كلي لسوائل الرحم مع الاختفاء التام لتصريف القيح , كذلك 12 بقرة من أصل 13 بقرة في الحرارة وفي اليوم السابع ظهر مخاط شفاف.

من وجهة نظر الخلوية، ان المسحات غنية بخلايا بطانة الرحم. بعد سبعة أيام من تسريب العسل عند المجموعة " ب " ، ظهرت عند 12 بقرة من مجموع 15 بقرة إعادة امتصاص سوائل الرحم مع اختفاء كلي لتصريف القيح ، و بقرتان كانتا في الحرارة وفي اليوم السابع بمخاط شفاف. من الناحية الخلوية، كانت المسحات غنية جدا بخلايا بطانة الرحم , وعند 03 بقرات كان تفرغ القيح مازال موجودا.

بعد تلقيح 12 بقرة في الشق الثاني من العلاج , تم تقدير معدل الحمل بعد شهرين من آخر تلقيح , كان معدل الحمل 5 بقرات في المجموعة " أ " و 03 بقرات في المجموعة " ب " .

أظهرت هذه النتائج أن العسل أثبت قدرته الفعالة في علاج التهاب بطانة الرحم عند البقر، من حيث تأثيره على تصريف سوائل الرحم المرضية ، وتجديد ظهارة بطانة الرحم ، وتحسن معدل الخصوبة .

## **Liste des tableaux :**

**Tableau 01 :** Composition moyenne des miels européens.

**Tableau 02 :** Principaux sels minéraux et oligo-éléments présents dans le miel.

**Tableau 03 :** Efficacité du miel dans la cicatrisation des plaies comparé aux traitements classiques.

**Tableau 04 :** résultats du diagnostic échographique et cytologique.

## **Liste des figures :**

**Figure : 01** Comment les bactéries résistantes se propagent (INSERM, 2017).

**Figure 02 :** Composition moyenne du miel.

**Figure 03 :** Evolution d'une plaie traitée par le miel de thym, après ablation d'une colostomie.

**Figure 04 :** Classification du mucus vaginal.

**Figure 05 :** Colorants utilisés dans la technique de papanicolaou.

**Figure 06 :** (Écoulement purulent prélevé par voie vaginale).

**Figure 07 :** Ecoulement purulent.

**Figure 08 :** Traces de pus dans la Commissure inférieure de la vulve.

**Figure 09 :** Image échographique d'un kyste folliculaire (V29).

**Figure 10 :** Image échographique d'un kyste folliculaire (V28).

**Figure 11 :** Image échographique montre des traces de liquides utérins hyperéchogènes.

**Figure 12 :** Image échographique longitudinale d'une corne utérine contenant des liquides hyperéchogènes.

**Figure 13 :** Frottis endométrial riche en PNMs.

**Figure 14 :** Frottis endométrial riche en PNMs et en lymphocytes.

**Figure 15 :** Glaire translucide sept jours après l'infusion de miel de jujubier.

**Figure 16 :** Images échographiques de la vache n° 02.

**Figure 17 :** Frottis endométrial de la vache n° 02.

**Figure 18 :** Prélèvement des écoulements Purulents chez la vache n° 1.

**Figure 19 :** Eclaircissement des écoulements 48 heures après Infusion de miel « B » chez la vache n° 01.

**Figure 20 :** Images échographiques de la vache n°15.

**Figure 21 :** Frottis endométrial de la vache n°15.

**Figure 22 :** Gestation de 2 mois chez la vache n° 15.

***Liste des abréviations :***

- FDA : Food and Drug Administration
- LPS : Lipopolysacharides
- PMNs : Polymorphonuclear Neutrophils

**Liste des annexes :**

- **Annexe 01 :** Résultats de l'anamnèse
- **Annexe 02 :** Résultats de diagnostic échographique et cytologique avant et après traitement (Miel A)
- **Annexe 03 :** Résultats de diagnostic échographique et cytologique avant et après traitement (Miel B)

## *Introduction*

## **INTRODUCTION**

L'endométrite chez les bovins est un problème majeur de l'infertilité causée principalement par des agents pathogènes spécifiques ou non spécifiques (Gilbert et al., 2005). L'endométrite clinique est définie comme la présence d'un écoulement purulent détectable dans le vagin 21 jours ou plus après le vêlage, ou écoulement muco-purulent détectable dans le vagin après 26 jours post- partum (Sheldon et al., 2017). Comme les problèmes de l'antibiorésistance se font de plus en plus pressentir à travers le monde, L'utilisation des traitements alternatifs est devenu crucial pour protéger la santé humaine et animale (Dhama et al., 2015). Bon nombre de substances biologiques qui stimuleraient les mécanismes de défense utérins ont été suggérées comme thérapies alternatives (Singh et al., 2018).

Les immunomodulateurs comme alternative à l'antibiothérapie se sont révélée efficace avec une grande valeur dans le traitement de l'endométrite. Ils agissent principalement de trois manières ; (1) par la voie des immunoglobulines humorales (2) comme chimio-attractants en stimulant l'immunité cellulaire (3) par leur activité antimicrobienne (Kumar et al., 2018).

Les approches utilisant la stimulation des mécanismes de défense de l'utérus pour combattre l'infection par la perfusion intra-utérine de substances tels que les Lipopolysaccharides d'E. coli, le glycogène d'huître, le plasma autologue ou le sérum hyper immun ont été mis en exergue dans beaucoup d'études. Cependant, leur utilisation courante n'est pas devenue populaire en raison de leur coûts élevés et de leur faible disponibilité (Singh et al., 2018)

Il a été démontré que le miel pouvait agir comme un immunomodulateur à la fois pro-inflammatoire et anti-inflammatoires (Majtan et al., 2014). En effet, le miel est un mélange très complexe, contenant un certain nombre d'ingrédients impliqué dans le processus physiologique « oxydation/antioxydation », tels que peroxyde d'hydrogène, nitrite, nitrate, glucose, glucose oxydase, fer, cuivre, chlore, iode, catalase, tyrosine, tryptophane, arginine, flavonoïdes et acides phénoliques (Ahmed et al., 2012).

Le miel et ses différents composants ont la capacité de stimuler ou inhiber la sécrétion de cytokines (Majtan et al., 2014). Il favorise la régénération des tissus par la stimulation de l'angiogenèse et la croissance des fibroblastes et cellules épithéliales (Molan., 2001)..

Le miel connaissant un regain d'intérêt comme en sont témoins les nombreux articles qui font lieu de ses propriétés biologiques thérapeutiques est de plus en plus utilisés dans de nombreuses affections, Cependant, peu d'études font référence à son effet dans le traitement des endométrites cliniques. A la lumière de ce qui précède, l'objectif de notre présente étude vise à évaluer l'efficacité thérapeutique de tester l'effet de deux variétés de miels sur les endométrites cliniques bovines.

Objectifs de l'étude :

- Tester l'efficacité thérapeutique de deux variétés de miel (Miel d'euphorbe et miel de jujubier) par infusion intra-utérine.
- Contrôle de la fertilité après les infusions de miel.

## **Partie bibliographique**

## **1/ Les endométrites**

### **1-1 Définition :**

L'endométrite est une infection limitée à l'endomètre qui affecte l'utérus après au moins 21 jours post-partum et qui n'est pas associée avec tout signe de maladies systémiques telles que la fièvre (Bondurant., 1999, Westermann., 2010). Plus de trente-cinq espèces de bactéries sont connues infectant le tractus génital après le vêlage (McDougall.,2011).

Les neutrophiles sont les premières cellules immunitaires tentant d'éliminer l'infection bactérienne. Ainsi, le recrutement et l'activation des PMN est la principale réponse immunitaire à une infection bactérienne dans l'utérus. La fonction de PMN est vitale pour éliminer l'infection et éviter le passage de l'infection physiologique à l'infection pathologique (Kimura et al., 2014).

L'endométrite post-partum a un effet négatif sur la performance reproductive car elle augmente l'intervalle vêlage-première saillie et la intervalle vêlage-fécondation fécondante (Borsberry et Dobson 1989; Heuwieser 2000), et diminue le taux de conception (Fourichon 2000).

### **1-2 Classification de l'endométrite :**

L'endométrite aiguë est généralement observée après 21 jours après le vêlage avec une grande quantité d'exsudats utérins contenant un liquide aqueux rouge/brun nauséabond avec une paroi utérine mince. L'endométrite chronique est observée chez les animaux à partir de 21 jours après la parturition avec des pertes vaginales mucopurulentes ou purulentes, anormales, ou mucus clair avec écailles de pus, ou mucus trouble, ou écoulement mucopurulent, l'utérus et le col pas complètement impliqués. L'animal peut être cyclique ou non cyclique. L'endométrite sub-clinique est caractérisée par une inflammation de l'endomètre qui entraîne une réduction significative des performances de reproduction en l'absence de signes d'endométrite clinique (Sheldon et al., 2006).

### **1-3 Immunité et défense de l'appareil reproducteur de l'hôte :**

La maladie utérine reflète une perturbation de la période post-partum normale, qui dure généralement environ 40 jours, et est définie comme le temps entre la parturition et la fin de l'involution utérine (Sheldon, 2004). Après la parturition, quatre événements concomitants doivent être complétés avant que les vaches puissent à nouveau concevoir : l'involution utérine, la régénération de l'endomètre, le retour de l'activité cyclique ovarienne et le contrôle des bactéries pathogènes dans l'utérus (Sheldon, 2004 ; Sheldon et al.,2006). L'incapacité à résister à la croissance de microbes pathogènes dans l'endomètre entraîne généralement une maladie utérine.

Dans le tractus génital, la défense initiale de l'endomètre contre les microbes dépend de l'immunité innée, y compris les récepteurs de type Toll (Toll Like Receptor), les peptides antimicrobiens et les protéines de phase aiguë (Wira et al. 2005). Une fois le système immunitaire inné activé, les cytokines et les chimiokines dirigent la réponse inflammatoire, qui dans le cas de l'endométrite est particulièrement associée à l'afflux de neutrophiles. Cependant, la capacité fonctionnelle des neutrophiles est réduite après parturition chez de nombreux bovins et ça peut prédisposer à l'établissement d'une maladie utérine (Zerbe et al.,2000).

Le système immunitaire des vaches est affecté par tous les défis de la période du post-partum, y compris une altération de la fonction des neutrophiles, une faible réactivité des lymphocytes et des anticorps et une diminution de libération de cytokines (Esposito et al., 2014). Une réponse immunitaire réussie chez une vache en bonne santé est capable de résoudre l'état inflammatoire post-partum à un état régulier ou homéostatique dans un délai d'une à trois semaines. Des vaches qui développent une endométrite ne sont pas capables de le faire et maintiennent la réponse inflammatoire pendant une période plus longue (Foley et al., 2015).

## **2/ Approche thérapeutique**

Dhaliwal et al. (2002) déclarent que "l'utérus semble avoir une capacité considérable de récupération spontanée chez une grande partie des animaux, ne nécessite probablement aucune thérapie, d'autant plus que certaines thérapies sont inefficaces et peuvent même faire plus de mal que de bien.

Le traitement efficace des infections utérines (par exemple, endométrite, métrite post-puerpérale, pyomètre) chez les vaches laitières reste un sujet controversé. Les programmes de surveillance pour les vaches immédiatement après la parturition ont aidé à classer les infections utérines en post-partum, facilitant ainsi le développement de protocoles préventifs et la sélection des thérapies. Selon la forme de l'infection utérine diagnostiquée, il existe plusieurs traitements. Le traitement des vaches atteintes implique généralement des traitements hormonaux et antibiothérapie seule ou en association.

## **2-1 Traitement hormonal :**

### **2-1-1 La prostaglandine F<sub>2</sub> α:**

L'utilisation de PGF<sub>2</sub>α et ses analogues ont été utilisés comme traitement chez les vaches (Paisley et al., 1986) PGF<sub>2</sub>α seul (Rao et al., 2001) ou en association avec un lavage utérin (Ahmadi et al., 2007).

Drillich et al. (2005) ont proposé la PGF<sub>2</sub>α comme traitement de référence d'endométrite chronique. Galvao et al. (2009) et Dubuc et al. (2011) ont cependant montré que le traitement par PGF<sub>2</sub>α n'a pas amélioré l'état des vaches endométritiques cliniques ou subcliniques.

### **1-2 Les œstrogènes :**

L'estradiol stimule les contractions myométriales, la phagocytose et la production de mucus. L'estradiol à la dose de 5 mg par animal est utilisé pour le traitement de l'endométrite en post-partum, mais le taux de conception est plus long par rapport à l'administration de PGF<sub>2</sub> α ou d'antibiotiques intra- utérins (Sheldon et Noakes, 1998).

### **1-3 L'ocytocine :**

L'utilisation d'ocytocine a des résultats favorables pendant le vêlage et plusieurs jours après, mais pas pour améliorer les performances de reproduction post-partum (Deori et Phookan, 2015).

## **2-2 Traitement antimicrobien :**

L'utilisation d'antibiotiques chez les bovins laitiers pourrait entraîner un problème des résidus de lait, une atteinte à la santé humaine risque et/ou résistance bactérienne. Actuellement, l'oxytétracycline est le seul agent antimicrobien approuvé par la FDA pour une utilisation chez les vaches en lactation et donc étiqueté pour le traitement de la métrite post-partum (Arrijoa et al., 2001).

Tous les autres agents antimicrobiens ne sont pas étiquetés pour traiter les formes de métrite. En raison des résidus de médicaments potentiels provenant de l'utilisation de médicaments non homologués, Lors du traitement métrite post-partum, diverses voies de traitement, telles que locale (c'est-à-dire intra- utérine) ou systémique (c'est-à-dire IV, IM, SC), sont disponibles.

## **2-2-1 Thérapie intra-utérine :**

### **2-2-1-a Infusion des antiseptiques :**

Des agents antiseptiques, tels que l'iode, la chlorhexidine et une solution saline, ont été perfusés dans l'utérus, mais il y a eu peu d'études pour déterminer l'efficacité de ces composés sur la métrite (Bouters et al., 1977). Le seul médicament antimicrobien non antibiotique approuvé pour le traitement intra-utérin dans les États-Unis est la chlorhexidine (Bretzlaff et al., 1987).

On pense que la nature irritante de ces solutions augmente le tonus utérin, le flux sanguin et les mécanismes de défense. (Bretzlaff et al., 1987).

On pense que l'utérus réduit le niveau de bactéries dans l'utérus et aide à évacuer le liquide utérin anormal. Les bovins infusés avec un produit chimique irritant auraient eu un raccourcissement de cycle œstral (8 à 10 jours) lorsque la solution a été administrée au début de la période dioestrus. (Nakahara et al., 1967)

En général, la perfusion de substances non antibiotiques dans l'utérus en post- partum n'est pas conseillée. Cette méthode de traitement peut entraîner un traumatisme mécanique iatrogène de l'appareil génital et l'infection bactérienne secondaire par contamination iatrogène des organes génitaux.

### **2-2-1-b Antibiothérapie :**

La perfusion d'antibiotiques dans l'utérus est une thérapie couramment utilisée pour traiter les infections utérines. Le traitement local impliquant une perfusion intra-utérine d'antibiotiques vise à produire une distribution uniforme d'un médicament actif dans toutes les couches de l'utérus, limiter l'absorption systémique, faible irritation des tissus et activité antibactérienne élevée dans l'environnement utérin. De nombreux agents antimicrobiens sont facilement absorbés par voie systémique à partir de l'utérus, y compris les sulfamides, les tétracyclines, les pénicillines, la nitrofurazone, les aminosides et chloramphénicol (Gustafsson et al., 1984, Gilbert et al., 1992).

Le nombre de jours après la mise bas, l'état utérin, capacités d'absorption du tissu utérin et la distribution des médicaments sont les principaux facteurs affectant l'efficacité de la plupart des médicaments perfusés dans l'utérus (Masera et al., 1980, Righter et al., 1975).

La structure moléculaire de l'agent antimicrobien et le véhicule utilisé pour le médicament influence son absorption dans le tissu utérin après une perfusion utérine locale (Gustafsson et al., 1984).

L'utérus complètement involuté a de meilleures capacités d'absorption que l'utérus en post-partum (Masera et al., 1980), L'endométrite entraîne également une faible concentration de médicaments dans le tissu utérin après traitement intra-utérin (Masera et al., 1980, Gustafsson et al., 1980). Le résultat d'une mauvaise absorption utérine locale est une concentration élevée de médicament sur l'endomètre mais une concentration insuffisante dans les tissus sous-endométriaux, vagin, du col de l'utérus, des ovaires et des oviductes (Gustafsson et al., 1984). De plus, la forte concentration de médicament sur l'endomètre peut entraîner une irritation locale de la muqueuse utérine (Paisley et al., 1986).

L'environnement de l'utérus en post-partum diminue l'efficacité de nombreux médicaments. De tels facteurs comme une faible tension en oxygène, des enzymes dégradant les antibiotiques, des écoulements mucopurulents et les débris pourraient entraîner une faible efficacité de certains agents antimicrobiens perfusés dans l'utérus (Paisley et al., 1986, Whitacre et al., 1992). De plus, il a été démontré que la perfusion d'agents antimicrobiens peut affecter la fonction des leucocytes et contaminer la viande et les produits laitiers (Paisley et al., 1986).

En raison des nombreuses lacunes reconnues des antibiotiques, on pense que la perfusion intra-utérine seule échoue souvent comme traitement du post-partum métrite (Gustafsson et al., 1984).

### **2-2-2 Thérapie systémique :**

Le traitement systémique de toutes les formes de métrite post-partum peut être plus avantageux que traitement intra-utérin. Le traitement systémique permet une meilleure distribution du médicament à toutes les couches du tractus génital féminin et des ovaires. (Masera et al., 1980, Gustafsson et al., 1981) Il prévient la contamination induite par l'utérus et les lésions de l'endomètre utérin (Paisley et al., 1986). Le traitement systémique de la métrite post-partum évite les interférences de la fonction leucocytaire (Vandeplasseche et al., 1976, Jayappa et al., 1983). Cela pourrait être la raison la plus valable de choisir la voie systémique plutôt qu'un traitement antimicrobien local. De plus, un traitement antimicrobien systémique utilisant médicaments, voies et doses approuvés pour d'autres indications de maladies permet d'établir temps d'attente pour le lait et la viande.

### **2-3 Immunomodulateurs :**

C'est une substance qui, lorsqu'elle est infusée dans l'utérus, initie une stimulation du système immunitaire. (Dhaliwal et al., 2004). Ces substances sont :

#### **2-3-1 E. coli Lipopolysaccharides :**

Lorsqu'ils sont placés dans la lumière utérine par perfusion, les lipopolysaccharides d'E. coli (LPS) agissent comme un chimioattractant pour les PMN. Cette augmentation du nombre de PMN dans l'endomètre peut aider à résoudre l'endométrite chez les vaches et les juments (Asbury et Hansen, 1987; Williamson et al., 1987).

Une étude préliminaire de Targowski (1984) a montré que l'infusion intra-utérine de 100 g de LPS d'E. coli chez des vaches en bonne santé augmentait le nombre de PMNs retrouvées dans les sécrétions utérines 6 et 24 h après administration. Des résultats similaires ont été obtenus après traitement au LPS des vaches en bonne santé et de celles chez qui l'endométrite a été expérimentalement induite (Hussain et Daniel, 1992) qui a suggéré que cela pourrait offrir une thérapie alternative à l'utilisation traditionnelle d'antibiotiques intra-utérins ou de prostaglandines parentérales.

#### **2-3-2 Leucotriène B4 :**

Le leucotriène B4 (LT B4) est un chimioattractant efficace, stimulant la migration préférentielle des PMN dans la lumière de l'utérus bovin (Zerbe et al., 1996).

Un seul traitement intra-utérin d'une solution à 30 nmol/l a augmenté le nombre de leucocytes intra-utérins de 5 à 10 fois dans les 24h. Avant la stimulation, les PMN représentaient 25 à

30 % du nombre total de leucocytes, après traitement, il est passé à 85 %.

Extraits polymorphonucléaires et facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF; lymphokines) sont des chimioattractants très efficaces chez les juments (Hughes et Couto, 1988), mais leur activité chez les bovins n'a pas été étudiée.

### **3/ L'antibiorésistance**

### **3-1 Définition :**

Les antibiotiques sont utilisés dans la lutte contre les infections bactériennes depuis la découverte de la pénicilline en 1929 et des sulfamides en 1935. Les nouvelles molécules sont d'abord utilisées en médecine humaine puis leur emploi est étendu à la médecine vétérinaire.

L'utilisation de ces antibiotiques s'accompagne inéluctablement de l'apparition de résistances acquises, par les souches d'origine humaine ou animale, rendant l'efficacité des thérapeutiques plus aléatoire (Peyrou , 2001). L'utilisation excessive et inappropriée d'antibiotiques conduit à une sélection des bactéries résistantes, qui peuvent ainsi se multiplier et se propager. Par exemple le traitement de maladies virales avec des antibiotiques, un sous-dosage des principes actifs ou, en particulier, l'administration d'antibiotiques à large spectre alors que des antibiotiques à spectre étroit seraient suffisants, favorisent la sélection et la propagation de résistances et de multirésistances (Vetsuisse-facultät, 2022).

L'antibiorésistance est un enjeu majeur de santé publique. L'inefficacité des antibiotiques a des conséquences multiples menaçant les succès de la médecine moderne, puisque les chirurgies complexes, les chimiothérapies anticancéreuses, les greffes d'organes, les prises en charge en réanimation, par exemple, se compliquent fréquemment d'infections bactériennes et nécessitent donc des antibiotiques efficaces (H.A.S et al., 2021).

### **3-2 Résistance acquise et résistance naturelle :**

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel. Certaines bactéries sont résistantes à des antibiotiques de manière innée. On parle de résistance naturelle. Celle-ci constitue également un marqueur d'identification de la bactérie. D'autres échappent, par des modifications génétiques, à l'action d'antibiotiques auxquels elles étaient jusqu'alors sensibles : on parle de résistance acquise. Elle constitue un marqueur épidémiologique (Veyssiere, 2019).

### **3-3 Résistance naturelle ou innée :**

On parle de résistance naturelle lorsque toutes les souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes à un antibiotique donné. Il s'agit en fait de bactéries qui sont insensibles au mode d'action de l'antibiotique, c'est un caractère d'espèce. Certaines bactéries sont naturellement résistantes à de nombreuses molécules (Veyssiere, 2019). Habituellement le support de cette résistance est chromosomique.

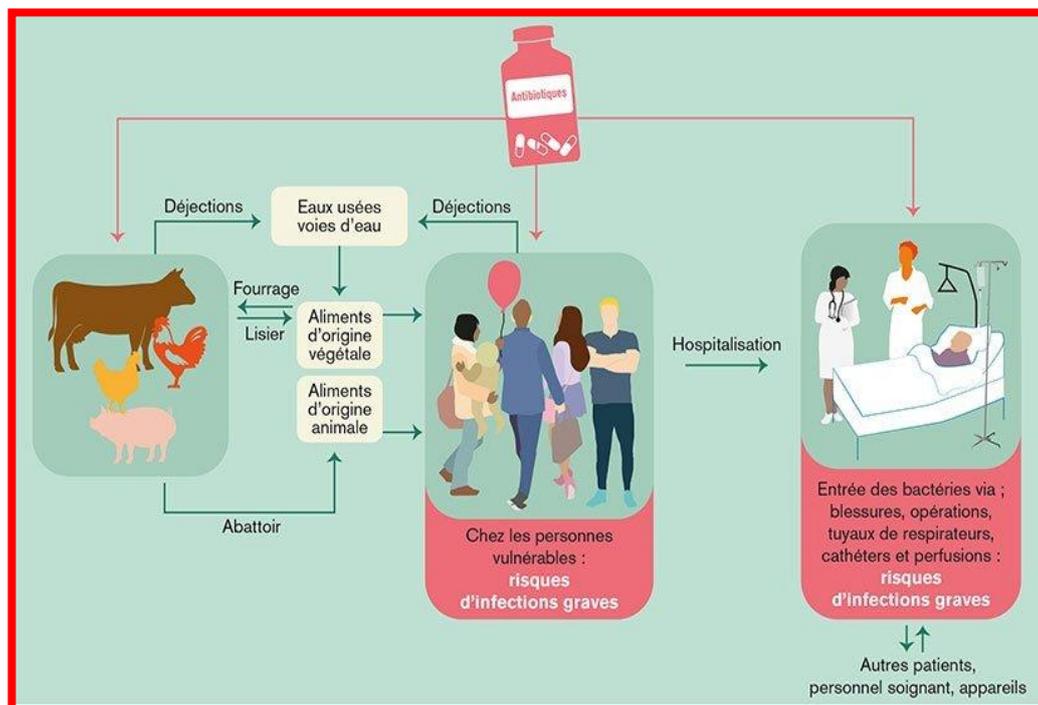
### **3-4 Résistance acquise :**

La résistance bactérienne acquise à un antibiotique est un phénomène qui apparaît au niveau des souches d'une espèce donnée, normalement sensible à cet antibiotique. C'est l'acquisition d'un facteur génétique qui se traduit par une réduction de la sensibilité à la molécule qui lui était fatale. Elle peut donc se faire soit par mutation chromosomique soit par acquisition des gènes transférés d'un autre micro-organisme (Mehdi, 2008). Il faut par ailleurs savoir que c'est la résistance nouvelle ou acquise qui est problématique. Cette résistance tend plus à se transmettre au sein de la même espèce, ou parfois à d'autres espèces bactériennes (Weiss, 2002).

### 3-5 Affections utérines et antibiorésistance :

En médecine vétérinaire afin de contrôler les infections bactériennes, l'utilisation d'antibiotiques est une pratique courante.

Cette utilisation est désormais universellement remise en question à cause du problème majeur qu'est l'antibiorésistance d'autant plus que le nombre de cas d'antibiorésistance répertorié en médecine vétérinaire est en nette croissance (European Food Safety et al., 2018). En effet, les mesures de prévention en santé humaine ne doivent pas être dissociées de celles prises en santé animale, et des actions prises pour préserver le bon état des écosystèmes, car les bactéries et gènes de résistance se diffusent et se transmettent potentiellement aussi via les animaux domestiques et sauvages et les milieux naturels (H.A.S en al., 2021).



**Figure : 01** Comment les bactéries résistantes se propagent (INSERM, 2017).

Il existerait un profil de résistance aux antimicrobiens larges et variable parmi les organismes *A. pyogenes* isolés de liquide utérin bovin. Plus de 50 % des isolats totaux ont été montrés résistants à l'amoxicilline, à l'ampicilline, au chloramphénicol, au florfenicol, à l'oxytétracycline et à la pénicilline.

La résistance au chloramphénicol telle qu'observée dans cette étude réalisée en 2010, était particulièrement intéressante car l'utilisation de ce médicament chez les animaux destinés à l'alimentation a été interdite par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis dans les années 1980, d'autant plus que cette étude a été menée aux USA (Santos et al., 2010a). Dans une autre étude réalisée par les précédents auteurs il a été montré que tous les *E. coli* isolés du liquide utérin bovin étaient résistants à la fois au chloramphénicol et au florfenicol (Santos et al., 2010b). *E. coli* isolé de l'utérus d'une vache atteinte de métrite, présentait une résistance aux  $\beta$ -lactamines, aux tétracyclines et aux macrolides (Goldstone et al., 2014) Considérant l'inquiétude croissante concernant l'impact potentiel de

L'utilisation intensive d'antibiotiques chez les animaux destinés à l'alimentation, y compris les céphalosporines de dernière génération (Dolejska et al., 2011).

L'antibiotique le plus couramment utilisé pour traiter les animaux atteints de métrite est le ceftiofur, une céphalosporine de troisième génération qui ne nécessite pas de retrait de lait car le résidu dans le lait est inférieur au seuil de tolérance pour la consommation humaine (Chenault et al., 2004).

Cependant, environ 25 % des vaches ne guérissent pas après avoir été traitées au ceftiofur (Chenault et al., 2004 ; McLaughlin et al., 2012). Les céphalosporines, utilisées pour le traitement des endométrites bovines, posent donc tout particulièrement une question de santé publique, puisqu'elles sont utilisées en médecine humaine et vétérinaire. Leur large utilisation en pratique vétérinaire est critiquée face à l'induction potentielle de résistances en médecine humaine (Deguillaume, 2010).

## **4/ Le miel**

#### **4-1 Définition:**

Du point de vue de la législation, le miel est défini comme « la denrée produite par les abeilles mellifiques à partir du nectar des fleurs ou de certaines sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou se trouvant sur elles, qu'elles butinent, transforment, combinent avec des matières propres, emmagasinent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche.

A l'exception du miel filtré, aucun pollen ou constituant propre au miel ne doit être retiré, sauf si cela est inévitable lors de l'élimination de matières organiques et inorganiques étrangères. Cette denrée peut-être fluide, épaisse ou cristallisée.

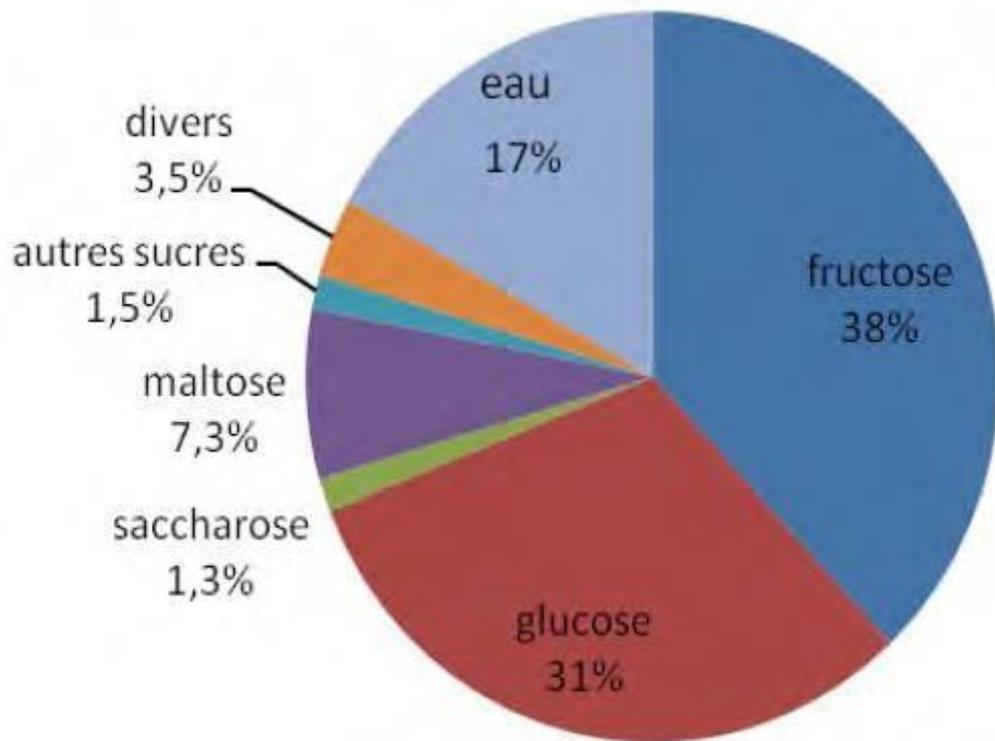
De plus, l'ajout de l'adjectif « pur » associé au mot « miel » est interdit car c'est un produit 100% naturel, sans additif alimentaire (Blanc, 2010).

Les normes internationales relatives au miel sont définies dans le Codex Alimentarius et dans une Directive européenne, établie en 2002. Ces textes précisent que « Le miel vendu en tant que tel ne doit pas contenir d'ingrédient alimentaire, y compris des additifs alimentaires, et seul du miel pourra y être ajouté. Le miel ne doit pas avoir de matière, de goût, d'arôme ou de contamination inacceptable provenant de matières étrangères absorbées durant sa transformation et son entreposage ». Ils énoncent également que « Le miel ne doit pas être chauffé ou transformé à un point tel que sa composition essentielle soit changée et/ou que sa qualité s'en trouve altérée ; et qu'aucun traitement chimique ou biochimique ne doit être utilisé pour influencer la cristallisation du miel. » (Le Biban,2016).

#### **4-2 Composition physico-chimique :**

A ce jour, environ 300 types de miel ont été identifiés. Ces variétés sont liées aux différents types de nectar collectés par les abeilles (Lay-flurrie, 2008).

La composition du miel varie d'une variété à l'autre, et est influencée par de nombreux facteurs tels que la nature du sol et du végétal, le moment et le mode de la récolte, le mode d'extraction et de conservation, la race d'abeille, l'état physiologique de la colonie et surtout le type de nourrissage (Bogdanov et al., 2006). Il a été reporté que Le miel contiendrait environ 600 composés (Bogdanov et al., 2007) .Il serait fastidieux de tous les énumérer ici, nous n'en citerons que les principaux et les plus étudiés.



**Figure 02 :** Composition moyenne du miel (Rossant, 2011)

Le miel est composé en majorité de sucres. Il contient également de l'eau, des acides organiques, des acides aminés, des protéines, des lipides, des sels minéraux, des enzymes, des vitamines, des pigments, des arômes, des composés phénoliques, des pollens, des spores, des algues unicellulaires, des levures osmo-tolérantes et des champignons microscopiques (Bonté et al., 2011).

Tableau 01 : Composition moyenne des miels européens (Lobreau-Callen et Clément, 2000).

Composés	Teneur	Détails
Eau	14 - 25%	
Glucides	78 - 80%	Monosaccharides : glucose ou dextrose (31%), fructose ou levulose (38%). Disaccharides : maltose (7.3%), isomaltose, saccharose (1 à 2%). Polysaccharides : erlose, raffinose, mélézitose, mélibiose.
Acides organiques	Traces seulement	Acides gluconique (majoritaire), formique, maléique, succinique, oxalique, glutamique, pyroglutamique, citrique, glucuronique, acétique, butyrique, chlorhydrique, lactique, malique, phosphorique...
Acides aminés et protéines	0,26%	Proline, tyrosine, leucine, histidine, alanine, glycine, méthionine, acide aspartique. Albumine, peptones, globulines.
Lipides (acides gras)	Traces seulement	Acides palmitique, oléique, linoléique, butyrique, caprique, caproïque et valérique.
Sels minéraux et oligoéléments	0,3%	Détails en mg/kg : K : 200-1.500 • Fe : 0,3-40 • Co : 0,01-0,5 • Ca : 40-300 Zn : 0,5-20 • Cr : 0,1-0,3 • Na : 16-170 • Mn : 0,2-6,0 • Pb : < 0,02-0,15 Mg : 7-130 • Cu : 0,2-6,0 • Cd : < 0,005-0,15 Al : 3-60 • Ni : 0,3-1,3
Enzymes		Gluco-invertase, amylase $\alpha$ et $\beta$ , gluco oxydase, $\alpha$ -glucosidase, catalase, diastase, phosphatase.
Vitamines	Faible quantité	B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B3 (vitamine PP ou nicotinamide), B5 (acide pantothénique), B6 (pyridoxine), B8 (vitamine H ou biotine), B9 (acide folique). Vitamines C A, D, et K parfois présentes.
Pigments		Caroténoïdes, flavonoïdes, xanthophylles.
Substances aromatiques		Alcools : méthanol, éthanol, isobutanol, 2-phényléthanol Aldéhydes et acétones : formaldéhydes, acétaldéhydes... Esters : méthylantranlylates, acétates, méthyléthylcétones...
Substances		Inhibines, eau oxygénée, résidus médicamenteux (chloramphénicol, antibiotiques tétracycline, sulfatiazol...), défensines.
Divers		Polluants (Cadmium, Plomb...), HMF...

#### 4-2-1 Les sucres :

Les sucres sont les principaux constituant du miel, ils comptent pour 95% de sa matière sèche. Les principaux sucres en sont le glucose et le fructose, qui sont produits par l'hydrolyse du saccharose sous l'action d'une invertase. Ces deux sucres contribuent à la plupart des effets nutritionnels et physiques du miel (Manyi-Loh et al., 2011).

En outre, environ 25 sucres différents ont été détectés. Les principaux oligosaccharides dans les miels de fleurs sont les disaccharides : saccharose, maltose, turanose, erlose.

Le miel de miellat contient en plus les trisaccharides, melezitose et raffinose. Des traces de tétra et de pentasaccharides ont y été également isolés (Bogdanov, 2011).

Beaucoup de ces sucres se forment pendant les périodes de maturation du miel, l'acide gluconique, principal acide organique présent dans le miel dérive de l'oxydation du glucose (Samarghandian et al., 2017)

#### 4-2-2 Teneur en eau :

Quantitativement l'eau est la deuxième composante la plus importante du miel. La teneur en eau du miel dépend de facteurs divers tels que l'origine botanique et géographique du nectar, les conditions pédologiques et climatiques, la saison de récolte, l'intensité du flux de nectar, le

degré de maturation, la manipulation par les apiculteurs et l'extraction pendant la période de récolte ainsi que les conditions de traitement et de stockage (De-Melo et al., 2017)

La teneur en eau du miel est un aspect qualitatif qui détermine la capacité du miel à rester frais et à éviter la détérioration par la fermentation des levures. Les miels à très faible teneur en humidité sont difficiles à manipuler et à transformer (Estupiñán et al., 1998).

Habituellement, le miel provenant de rayons bien scellés a une teneur en eau inférieure à 18 %. Selon le Codex et la directive européenne fixant des limites pour la teneur en humidité celle-ci ne doit pas dépasser 20 %, à l'exception du miel de bruyère (*Calluna vulgaris*) qui peut contenir jusqu'à 23 % (Thrasyloulou et al., 2018).

A l'inverse, les miels dont le taux d'humidité est supérieur à 18% ont tendance à fermenter, car la pression osmotique du sucre n'est pas assez puissante pour éviter la prolifération des levures osmophiles (tolérantes au sucre) (Bogdanov et Martin, 2002).

Un fait sur l'aspect du miel qui reste un grand mystère à nos jours est la présence d'un taux assez élevé de deutérium dans le miel. En se servant du spectrographe de masse, Helvey (1953) a montré que la proportion en deutérium de l'eau du miel était sensiblement plus élevée que dans l'eau ordinaire.

#### **4-2-3 Les acides :**

La teneur en acides organiques du miel est d'environ 0,5 % du poids frais du miel (Mato et al., 2003). Malgré leur faible quantité, les acides organiques jouent un rôle important dans de nombreuses propriétés du miel telles que les propriétés organoleptiques, physiques et chimiques (Chakir et al., 2016 ; Aljohar et al., 2018). Une vingtaine d'acides organiques isolés du miel :

Par exemple l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide malique, l'acide oxalique, l'acide butyrique ou encore, l'acide succinique. Les acides formique, chlorhydrique et phosphorique ne sont présents qu'à l'état de traces (Le Bihan, 2016).

L'acide organique prédominant dans le miel est l'acide gluconique. Cet acide est synthétisé à partir du glucose grâce à l'enzyme glucose oxydase, que les abeilles incorporent pendant le processus de maturation. En tant qu'acide organique prédominant, l'acide gluconique est présent dans tous les types de miel, et sa quantité dépend de l'activité de la glucose oxydase (Karabagias et al., 2014).

Le pH d'un miel est en moyenne égal à 3,9. Certains miels sont plus fragiles que d'autres et ce, fonction de leur acidité naturelle. Le pH et l'acidité influencent la stabilité et les conditions de conservation du miel. En effet, tous les miels dont le pH est inférieur à 4 se dégradent plus rapidement. (Cernak et al., 2012 ; Cheorun et al., 2005).

#### **4-2-4 Acides aminés et protéines :**

Le miel contient en petite quantité, presque tous les acides aminés physiologiquement importants, le principal en est la proline qui est un indice de la maturité du miel (Cotte et al., 2004 ; Perez et al., 2007). Il est généralement admis que la plupart des acides aminés proviennent de l'abeille et non du pollen ou du nectar (White, 1992).

Les protéines du miel sont principalement des enzymes. Les abeilles incorporent différentes enzymes lors du processus de maturation du miel. Les Diastases (amylases) transforment l'amidon en maltose, les invertases (saccharase,  $\alpha$ -glucosidase) catalysent essentiellement la

conversion du saccharose en glucose et fructose. La glucose oxydase et la catalase régulent la production de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Bogdanov, 2011).

#### **4-2-5 Lipides :**

Très faiblement présents, il s'agit majoritairement des stérols (cholestérol libre ou estérifié notamment dans le miel de tournesol), des triglycérides ou des acides gras. Leur présence pourrait être expliquée par les besoins importants du métabolisme des abeilles en lipides (Apimondia, 2001).

#### **4-2-6 Vitamines :**

Le miel n'est pas considéré comme une bonne source de vitamines, car il en contient une minuscule, mais cependant, détectable quantité (Graham, 1992).

Solubles dans l'eau, elles appartiennent presque exclusivement au groupe B :

La thiamine (B1), la riboflavine (B2), la pyridoxine (B6), l'acide pantothénique (B5), l'acide nicotinique (B3), la biotine (B8) et l'acide folique (B9) sont généralement issus du pollen (Desmoulière et al., 2013). On trouve également de la vitamine C, provenant le plus souvent du nectar des menthes.

Les vitamines du miel sont d'autant mieux conservées que le pH est faible (Rossant, 2011).

#### **4-2-7 Composés phénoliques :**

Le miel est riche en acides phénoliques et en flavonoïdes, qui présentent un large éventail d'effets biologiques (Pyrzyska and Biesaga 2009).

Les acides phénoliques du miel sont divisés en deux sous-classes : les acides benzoïques et cinnamiques substitués et les flavonoïdes en trois classes de structure similaire : les flavonols, les flavones et les flavanones. De plus, la composition et la prédominance en composés phénoliques du miel dépendent des sources florales utilisées pour récolter le miel, ainsi que de facteurs saisonniers et environnementaux (Aissat et Benbarek, 2014).

#### **4-2-8 Éléments Minéraux :**

Le miel est une matrice complexe dont les minéraux sont des composants minoritaires. (White 1978). Toute carence marquée du sol, des roches ou de l'eau en un élément particulier se reflète dans la composition minérale des plantes et donc celle du nectar et du pollen et donc du miel (Hernández et al. 2005).

Les principaux minéraux présents sont K, Na, Ca, Mg et Mn, suivis de concentrations plus faibles de Fe, Zn, Cu, Se et Rb. En général, les types de miel foncé contiennent des niveaux plus élevés de minéraux et de substances phénoliques (Kolayli et al., 2014). Le potassium, avec une moyenne d'environ un tiers du total, est le principal élément minéral du miel.

#### **4-2-9 Substances diverses :**

Le miel n'est pas exempt de produits polluants, présents en très faible quantité, comme le plomb et le cadmium. En effet, Bien qu'habituellement considéré comme un produit relativement « propre », le miel peut contenir des polluants présents en très faible quantité, comme le plomb et le cadmium. Le dosage de ces polluants constitue un bon indicateur de la pollution de l'environnement (Rossant, 2011).

Des miels originaires de certaines espèces de rhododendrons d'Asie mineure et d'un laurier d'Amérique du Nord D sont toxiques pour l'homme.

Dans l'histoire de l'Antiquité, des soldats grecs guerroyant en Asie ont été empoisonnés par leurs ennemis au moyen de ce miel, dont ils ne connaissaient pas le danger. La substance vénéneuse appelée andromédotoxine de la plante passe dans le nectar. (Bertrand, 1977).

#### **4-3 Propriétés biologiques du miel :**

De nos jours, des informations sur l'utilisation du miel pour la guérison de nombreuses maladies humaines peuvent être trouvées dans des magazines généraux, des revues scientifiques et des dépliants de produits naturels.

Les preuves indiquent que le miel peut exercer plusieurs effets bénéfiques pour la santé, notamment antioxydant, anti-inflammatoire, antibactérien, antidiabétique, respiratoire, gastro-intestinal, cardiovasculaire ainsi que des effets protecteur sur système nerveux (Samarghandian et al., 2017).

Effets protecteurs du miel et de ses composants sur les plaies.

##### **4-3-1 Activité antibactérienne :**

Depuis Van Ketel qui pour la première fois en 1892 avait fait état de l'activité antibactérienne du miel ; les différents aspects des propriétés antibactériennes du miel ont été abondamment étudiés. Mais les raisons de l'activité antibactérienne du miel sont controversées (Jeffrey et Echazaretta, 1996).

On ne connaît pas encore tous les composants antibactériens du miel et ses vertus curatives continuent de constituer une énigme pour les chercheurs (Bogdanov et Blumer 2001).

Dans le monde entier, l'antibio-résistance envers toutes les principales classes d'antibiotiques, y compris ceux de dernier recours, est en nette augmentation (Walsh, 2003 ; Levy et Marshall, 2004), et fait encore plus alarmant, pour des raisons de manque à gagner, très peu de nouveaux antibiotiques sont en cours d'élaboration (Kwakman et Zaat, 2012).

Fait remarquable, des recherches in vitro ont montré que le miel peut réellement inverser la résistance aux antibiotiques, ce qui suggère que le miel utilisé en combinaison avec des antibiotiques peut avoir des effets thérapeutiques supplémentaires (Jenkins et Cooper, 2012).

En effet, il a été observé qu'aucun organisme n'a acquis de résistance au miel (Maddocks et Jenkins, 2013).

De plus, il a été démontré que des doses sub-inhibitrices de miel rétablissent la sensibilité à l'oxacilline chez le staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM) (Jenkins et Cooper, 2012).

Il est bien connu que le miel est un agent antibactérien avec un large spectre d'activité contre les bactéries gram-positives et gram-négatives (Lusby et al., 2002). Le miel inhibe la croissance des micro-organismes et des champignons. L'activité antibactérienne du miel, principalement sur les bacilles gram positifs est largement documentée. Les activités bactériostatiques et bactéricides ont été démontrées sur de nombreuses souches, dont certaines résistantes à des antibiotiques (comme le staphylocoque résistant à la méthicilline) (Balas ; 2015). Partant de là, plusieurs miels ont été approuvés pour une application clinique (Aissat et

al.,2014).

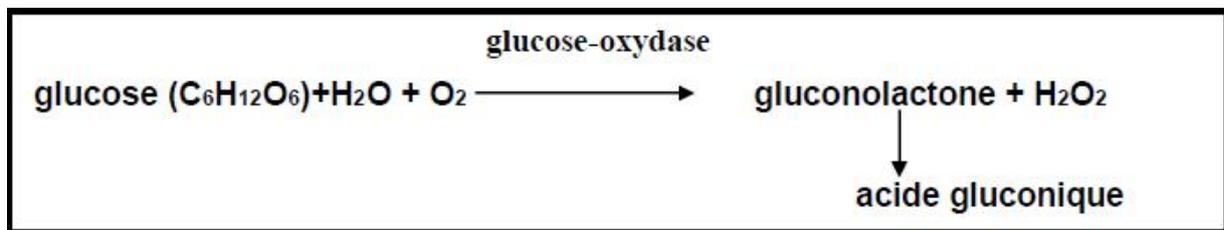
#### 4-3-2 Osmolarité :

La forte teneur en sucre du miel n'est pas la seule responsable de cet effet. Si le miel est dilué sa teneur en sucre est diminuée et de par cela, son effet osmotique.

Cependant, malgré cela il est toujours capable d'inhiber la croissance de nombreuses bactéries à l'origine de l'infection des plaies (Yaghoobi et al., 2013).

#### 4-3-4 Peroxyde d'hydrogène :

Le fait que les propriétés antibactériennes du miel sont augmentées lorsqu'il est dilué a été clairement observé et signalée en 1919. L'explication de cet apparent paradoxe vient du fait que le miel contient une enzyme qui produit du peroxyde d'hydrogène lorsqu'elle est diluée. Le miel a une activité bactéricide démontrée in vitro et in vivo dont le principe actif est « l'inhibine » identifié par White en 1962 comme étant de l'eau oxygénée H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produite sous l'action d'une enzyme sécrétée par l'abeille : le glucose oxydase du miel (Aissat, 2007).



L'activité antibactérienne est souvent dévolue à l'activité du peroxyde d'hydrogène, qui est continuellement produite par les enzymes mais lorsque le miel est dilué le peroxyde d'hydrogène reste bien en dessous du niveau qui provoquerait des effets inflammatoires sous-jacents de l'activité antibactérienne (Allen et al., 2000).

Le pH du miel est relativement acide, il varie entre 3,2 et 4,5. Cette acidité est principalement due à sa teneur en acide gluconique et en gluconolactone.

De nombreuses études dans lesquelles l'acidité est prise en compte ne retrouvent pas de corrélation entre l'activité antibactérienne et le pH du miel utilisé. A cause de la différence de pouvoir tampon des différents miels, le pH n'est pas nécessairement une indication de l'acidité titrable qui détermine le pH final quand le miel est dilué dans un milieu neutralisant (Benoit, 2004).

L'autre mécanisme étant que dans un milieu acide, la forme toxique de l'ammoniac NH<sub>3</sub> (produit de dégradation des protéines lors de la décomposition bactérienne) est transformée en sa forme ionique non toxique NH<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Comme acidifiant pour les plaies le miel présente l'avantage d'avoir une action douce car sa composante acide, l'acide gluconique, se trouve en majeure partie sous sa forme neutre de lactone qui est lentement convertie en sa forme acide (Assie, 2004).

De plus, des molécules telles que MGO, le peptide défensine d'abeille ainsi que des flavonoïdes et des acides phénoliques tels que la catéchine, l'apigénine, la myricétine, l'acide caféique et l'acide ferrulique contribuent également à l'activité antibactérienne du miel (Emsen, 2006; Henriques et al., 2010 ; Irish et al., 2011).

#### **4-3-5- Methylglyoxal (MGO) :**

C'est au professeur HENLE que l'on doit en 2006 la mise en évidence d'une molécule contenue dans le miel de manuka à des niveaux exceptionnellement élevés, mais également dans tous les aliments très riches en sucres :

le méthylglyoxal. Le MGO y est en effet présent à une concentration pouvant dépasser les 800 mg/kg alors que dans les miels dits « classiques » elle atteint difficilement les 10 mg/kg. Le MGO est synthétisé lors du stockage du miel par conversion du dihydroxyacétone, composé naturellement présent dans le nectar des fleurs de manuka (Gardenal, 2013).

La puissante propriété antibactérienne du miel de manuka réputé pour son activité « non peroxyde » (CAD non dépendante du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) , est fortement corrélée avec sa teneur en MGO. En effet il a été observé qu'après ajout de catalase, le miel a su conserver une activité microbienne conséquente (Allen et al., 1991).

Il a été rapporté que le MGO tue les bactéries et notamment à très faible concentration en ce qui concerne *E. coli* et *S. aureus* (Talukdar et al., 2009). Des études ont également montré que le MGO est efficace contre *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et à l'oxacilline (Stewart et al., 2014). Kilty et al. (2011) ont rapporté que le MGO était efficace non seulement contre *P. aeruginosa*, *S. aureus* mais également contre les biofilms de SARM.

Chez les bactéries Gram –, le MGO agirait sur l'expression de gènes impliqués dans la stabilité de la paroi cellulaire, et chez les bactéries Gram + il agirait sur une enzyme appelée « autolysine » qui est impliquée dans le clivage des composants de la paroi cellulaire et de la division cellulaire (Marcet, 2017).

#### **4-3-6 La royalisine ou bee defensine-1 :**

Il a été identifié dans le miel un peptide antimicrobien provenant de l'hémolymphe de l'abeille, la royalisine ou bee defensine-1 (Kwakman et al., 2010).

La défensine1 des abeilles appartient à la famille répandue des peptides antimicrobiens appelés défensines, qui prennent une part importante dans le système immunitaire inné de la plupart des organismes (Raj et Dentino, 2002). La bee défensine-1 a une puissante activité, mais seulement contre les bactéries Gram-positives, notamment *B. subtilis*, *S. aureus*, et *Paenibacillus larvae* (Kwakman et al., 2010, Bachanova et al., 2002), cette dernière espèce est l'agent causal de la dévastatrice maladie des larves d'abeille :

La loque américaine. La Défensine-1 possède une activité potentielle contre les mycelium, les levures, les protozoaires, les acariens, les virus, les bactéries Gram + . Par contre, elle est peu efficace contre les bactéries résistantes à la méthicilline (Marcel, 2017).

MRJP1 royalactine ou apalbumine (qui est la protéine dominante de la gelée royale ainsi que du miel jouit d'une puissante activité antimicrobienne (Majtan et al., 2009). En effet, L'activité bactéricide et bactériostatique de la glycoprotéine MRJP-1 est directement corrélée à l'activité antimicrobienne globale du miel, ce qui suggère que cette substance y possède un rôle primordial (Brudzynski et Sjaarda, 2015).

Il a été découvert que MRJP1 possède une activité antibactérienne indirecte. Cette activité serait dévolue à des peptides : les jelleines qui sont dérivés du produit de clivage MRJP1 et

sont responsables de l'activité antibactérienne de MRJP1 (Fontana et al., 2004 ; Bucekova et Majtan, 2016). Ces jelleines agiraient par l'augmentation de la perméabilité membranaire et altération de la paroi bactérienne (Brudzynski et Sjaarda, 2015).

#### **4-3 Les composés phénoliques :**

Les composés phénoliques modulent de manière critique les propriétés antimicrobiennes du miel contre les souches courantes responsables d'infections des plaies, à la fois Gram-positives, telles que *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) et *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), et les bactéries Gram- négatives comme *Escherichia coli* (*E. coli*) et *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (Angioi et al., 2021). Une telle action antibactérienne à médiation phénolique semble reposer sur un équilibre sophistiqué entre les fonctions de piégeage des radicaux et les fonctions pro-oxydantes : selon les facteurs concourants (c'est-à-dire les miels riches en peroxyde d'hydrogène et la présence de métaux de transition), d'où auto-génération des espèces réactives de l'oxygène et activation des radicaux hydroxyles. Cela déclenche la propagation de la réaction de Fenton (Poli et al., 2018 ; De Graft-Johnson et Nowak, 2016), entraînant l'effet antibactérien observé.

#### **4-5 Propriétés cicatrisantes :**

Des propriétés autres que l'activité antibactérienne sont susceptibles d'accélérer le processus de guérison des plaies. Certaines composantes du miel ont des actions physiologiques qui expliquent les effets thérapeutiques du miel (Assie, 2004).

La cicatrisation est un phénomène très complexe faisant intervenir une multitude de cellules, de composants inflammatoires et de médiateurs solubles (cytokines) qui communiquent et interagissent ensemble pour aboutir à la reconstitution d'un tissu lésé. Il s'agit d'un processus dynamique continu qui s'articule généralement en plusieurs étapes successives pouvant se chevaucher à la fois dans le temps et l'espace (Koechler, 2015).

Le miel peut accélérer les processus de cicatrisation des plaies en favorisant la formation épithéliale, en améliorant l'angiogenèse, en facilitant la fermeture des plaies et en augmentant la formation de collagène (Oryan et al., 2016 ; Maghsoud et al., 2011).

Le peroxyde d'hydrogène possède également un rôle essentiel dans le phénomène de cicatrisation. Sa libération progressive permet en premier lieu d'obtenir une détersion efficace. Il paraît en effet indispensable de nettoyer et de décaper une plaie car lors de la phase vasculaire et inflammatoire, les tissus nécrotiques et les exsudats forment non seulement un bon milieu de culture mais peuvent également à l'origine de la synthèse de radicaux libres et de protéase qui empêchent la réparation tissulaire. Ainsi, la libération progressive de petites quantités d'eau oxygénée semblent activer des enzymes plasmatiques de type métalloprotéase et sérine-protéase qui seraient à l'origine de ce débridement autolytique (Koechler, 2015).

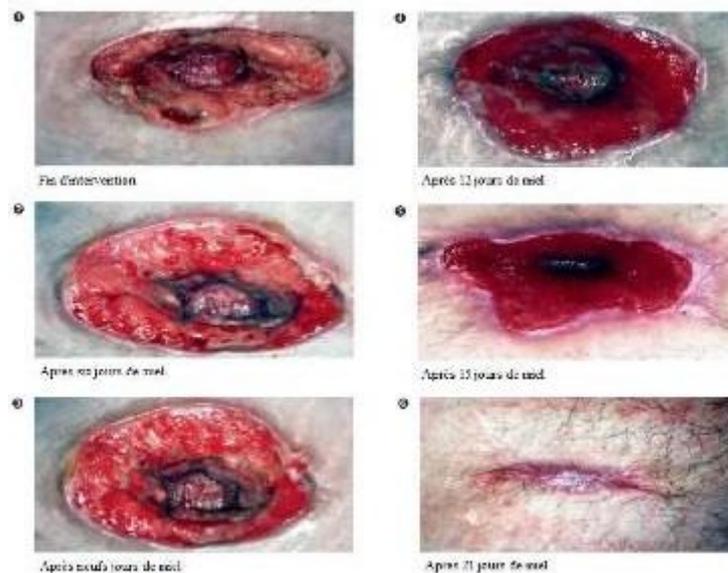
Selon Desmouliere et al. (2013) , la dégradation ultérieure du peroxyde d'hydrogène par l'enzyme catalase en eau et en oxygène crée une « micro-effervescence ». Ce qui engendre un phénomène de nettoyage mécanique au niveau de la plaie et renforce la détersion.

L'acidification de la plaie par le miel générerait une libération accrue d'oxygène par l'hémoglobine. De surcroît, elle inhiberait l'activité d'une protéase (dont le pH optimum est de 7) à l'origine de la destruction des facteurs de croissance nécessaires à la prolifération fibroblastique lors de la phase de granulation (Irlande, 2010). en effet, Le pH des plaies chroniques en particulier est généralement alcalin avec des exsudats caustiques susceptibles

de dégrader la peau péri-lésionnelle. La diminution du pH de la plaie apparaît donc favorable à la cicatrisation (Le Bihan, 2016).

La figure ci-dessous illustre le suivi de la cicatrisation d'une plaie chirurgicale (ablation d'une colostomie latérale gauche). Elle témoigne de l'évolution classique des plaies traitées par le miel. On assiste progressivement à une détersion, suivie du développement rapide d'une néo-vascularisation, et donc d'une prolifération fibroblastique aboutissant à la constitution de bourgeons cicatriciels qui combleront à terme l'ensemble de la perte de substance.

Enfin, l'épithélialisation se fait de la périphérie vers le centre de la plaie.



**Figure 03 :** Evolution d'une plaie traitée par le miel de thym, après ablation d'une colostomie (Le Bihan, 2016).

Carnwath et al. (2014) ont évalué l'activité antimicrobienne d'un certain nombre de types de miel contre les bactéries pathogènes des plaies équinées. Les résultats ont démontré que certaines variétés et sources de miel sont efficaces à de très faibles concentrations pour inhiber in vitro la croissance microbienne sur les plaies.

**Tableau 03** : Efficacité du miel dans la cicatrisation des plaies comparées aux traitements classiques (Koechler, 2015).

Type de plaies	Etat des plaies avant l'utilisation de miel	Comparaison	Résultats
Multiples ulcères chroniques sur les deux jambes	Ulcères multiples sur les jambes et les pieds depuis 20 ans résultant d'une hypertension veineuse chronique avec lymphoedème secondaire	Les ulcères sur une jambe étaient traités par du miel, ceux sur l'autre jambe avec AQUACEL® <sup>1</sup>	Au bout de 10 j, l'ulcère traité par le miel était plus propre, les signes d'infection avaient disparu et l'écoulement vert avait cessé tandis qu'il persistait avec AQUACEL® (ALCAZAR et KELLY, 2002)
Multiples ulcères chroniques sur les deux jambes	Ulcères présents depuis plus de 5 ans, avec caractéristiques de dermatite de stase - aucune maladie artérielle connue	Les ulcères sur une jambe étaient traités par du miel, ceux de l'autre jambe étaient débridés avec de la fibrinolyse (ELASE®) puis traités par SORBOSAN® <sup>2</sup>	La cicatrisation était plus rapide avec le miel. Après 1 mois les deux plaies ont été bien cicatrisées (HARRIS, 1994)
Plaies abdominales post-chirurgicales déhiscentes	Zones de déhiscence à chaque extrémité de la plaie d'apparence semblable	Une extrémité de la plaie a été traitée par du miel, l'autre par DEBRISAN® <sup>3</sup>	La cicatrisation était complète au bout de 24 j avec le miel contre 32 j avec DEBRISAN® (DANY-MAZEAU et PAUTARD, 1992)
Brûlures de 3 <sup>ème</sup> degré aux deux bras		Les brûlures sur un bras étaient traitées par du miel, l'autre bras par EUSOL® <sup>4</sup>	La granulation était « plus belle » avec le miel, réduisant le délai de greffe de peau (TAKS, 2000)

<sup>1</sup> Hydrofibre

<sup>2</sup> Alginate

<sup>3</sup> Polymère (dextranomère) absorbant

<sup>4</sup> Edinburgh University Solution

### Composés phénoliques :

Dans le cadre de leur système immunitaire inné, les invertébrés sont fortement tributaires des peptides antimicrobiens pour leur défense contre les micro-organismes. Chez les abeilles, après une infection expérimentale par E. coli, quatre types de AMPs ont été produits dans l'hémolymphe l'hémoptecin, la bee defensine -1, l'apidaecin et le groupe de peptides abaecin.

Chacun de ces AMPs a un spectre d'activité antimicrobienne distincte, mais collectivement ces peptides couvrent toutes les principales catégories de micro-organismes. Ces composés antibactériens protéiques ont été précédemment signalés pour six miels sur 26, mais l'identification de ces protéines n'a pas été poursuivie (Aissat, 2015).

## **Partie expérimentale**

## **Matériel et méthode**

## **Introduction :**

Vu l'absence de consensus sur le traitement des endométrites bovines, surtout sur le choix de molécules d'antibiotiques utilisées, leurs voies d'administrations (voie générale ou intra-utérines) et même les problèmes rencontrés lors du traitement inhérent à l'apparition des bactéries résistantes. La médecine s'oriente vers les traitements alternatifs, car ces derniers n'entraînent pas de phénomènes de résistance, sont d'un moindre cout et ne demandent pas de technologie de pointe.

L'objectif de notre présente étude est de tester l'efficacité thérapeutique de l'infusion intra-utérine de deux variétés de miel, « le miel d'euphorbe et le miel de jujubier ».

Le choix de ces traitements est basé sur leurs propriétés thérapeutiques, antimicrobiennes et cicatrisantes, et les résultats positifs du miel dans le traitement des endométrites chez la jument.

## **Population étudiée :**

Notre étude a été réalisée entre Octobre 2017 et Avril 2018, en collaboration avec deux vétérinaires praticiens dans la wilaya de Tiaret. Notre choix a porté sur des vaches infertiles ayant été rebelles aux traitements usuels.

Vingt élevages, distribués entre quatre daïras de la wilaya de Tiaret (Tiaret, Mechraâ El Sfa, Sougueur et Medghoussa ) ont été prospectés.

Ces fermes contiennent des vaches laitières de différents âges, et utilisent la saillie naturelle et/ou l'insémination artificielle.

Les vaches infertiles ont fait l'objet d'une approche diagnostique et thérapeutique à base de miel.

## **1- Approche diagnostique :**

L'endométrite est la première cause d'infertilité chez les vaches, il y a plusieurs méthodes de diagnostic qui incluent l'examen clinique, la palpation transrectale, l'examen échographique, la vaginoscopie, la culture utérine « examen microbiologique », la cytologie et la biopsie endométriale.

Nous avons utilisé le diagnostic échographique et cytologique comme techniques complémentaires de l'examen clinique dans le diagnostic des endométrites.

### **Anamnèse :**

Afin de se renseigner sur le statut de reproduction des vaches, les questions suivantes ont été posées aux éleveurs sur les choix desquelles portera la sélection des sujets inhérents à notre étude :

La durée de l'infertilité ?

Vélage eutocique ou dystocique ?

Rétentions placentaires ?

Présences des écoulements purulents ?

Nombres de saillies naturelles ou Inséminations artificielles ?

Traitements réalisés ?

L'efficacité des traitements réalisés ?

### **Examen à distance de la sphère génitale :**

L'endométrite clinique se caractérise par une décharge vaginale purulente, L'examen de la commissure inférieure de la vulve, le périnée et la base de la queue, nous permet de détecter la présence des écoulements vulvaires et leurs natures (couleur, odeur ...).

### **Examen du contenu vaginal :**

La récolte du contenu vaginal est effectuée à l'aide d'un gant non lubrifié afin d'éviter de fausser les résultats. Le contenu est observé en place, et classé dans l'une des cinq catégories, proposées par Williams et al. (2005) :

Translucide,

Présence de flocons,

Présence de pus < 50%

(4) pus > 50%.



**Figure 04 :** Classification du mucus vaginal proposé par WILLIAMS et al.(2005).

**Proportion de pus :**

0 point : Mucus clair et translucide ;

1 point : Mucus contenant des flocons blancs ;

2 points : Moins de 50 ml d'exsudat contenant moins de 50% de matériel mucopurulent, blanc ;

3 points : Plus de 50 ml d'exsudat contenant du pus blanc ou jaunâtre et occasionnellement sanguinolent ;

Odeur du pus :

0 point : Odeur normale ;

1 point : Odeur fétide.

**Diagnostic échographique :**

L'examen échographique a été réalisé à l'aide de deux échographes « DRAMINSKY ISCAN » et « DRAMINSKY 4 vet mini » reliés à des sondes linéaires de 5 à 7.5 MHz.

À l'aide d'un gant d'exploration transrectale, et après une bonne lubrification, la sonde est insérée délicatement à travers le rectum.

Nous avons pris des images transversales et/ou longitudinales du corps et/ou des cornes utérines pour évaluer l'état de l'utérus en cherchant la présence de liquides utérins et leurs échogénités.

L'épaisseur de la paroi utérine n'a aucune valeur diagnostique selon les études, mais nous avons mesuré l'épaisseur de la paroi utérine pour suivre l'effet de l'infusion intra-utérine de miel.

**Le diagnostic cytologique :**

A été effectué à l'aide d'une cytobrosse utérine humaine, insérée sur un pistolet d'insémination artificielle bovine.

**La technique du montage :**

Le manche de la cytobrosse est coupé à une longueur adaptée, pour être ensuite inséré et fixé dans un pistolet d'insémination artificielle.

Le tout est ensuite recouvert d'une gaine en plastique à usage unique.

**Réalisation des frottis :**

Après un nettoyage adéquat de la région périnéale, l'instrument est introduit à travers la vulve et guidé par voie transrectale jusqu'au corps utérin.

Nous poussons le pistolet afin de faire sortir la cytobrosse de sa gaine en pressant la cytobrosse contre la paroi utérine et réaliser des mouvements circulaires pendant au moins 30 secondes, puis nous retirons le pistolet dans la gaine et faire sortir l'instrument pour éviter de prendre les cellules cervicales et vaginales.

### **Fixation des frottis :**

Immédiatement après leur retrait, les frottis sont réalisés en roulant la cytobrosse sur deux à trois lames selon la richesse de cytobrosse en mucus. Ensuite les lames sont fixées par un cytofixateur en spray.

### **Coloration des frottis :**

Plusieurs techniques de colorations ont été utilisées, par exemple la coloration de Diff-Quick et celle de May-Grünwald-Giemsa. Dans notre étude, nous avons utilisé la coloration de Papanicolaou, qui est utilisée dans la coloration des frottis vaginaux chez la femme, et elle est rarement utilisée chez la vache. Nous avons fait le choix de cette technique, car elle est fidèle et pratique (Betsch, 1992).

La coloration des frottis a été réalisée au niveau du service de cytologie de la polyclinique de Zaâroura –Tiaret- Algérie.

### **Technique de Papanicolaou :**

Selon Dr Meissner :

Les frottis qui sont fixés au moyen d'un spray doivent être immergés dans l'eau pendant 5 à 10 minutes de manière à bien dissoudre la carboxyméthyl cellulose (CMC) utilisée dans ceux-ci. Il est impératif de ne pas bouger les frottis pour ne pas éliminer la masse cellulaire.

Immersion pendant 3 min dans de l'hématoxyline de Harris.

Rinçage pendant 1 min  $\frac{1}{2}$ , sous un jet d'eau léger.

Lavage dans de l'éthanol à 50°.

Lavage dans de l'éthanol à 70°.

Lavage dans de l'éthanol à 80°.

Lavage dans de l'éthanol à 96°.

Immersion pendant 2 minutes dans la solution Orange G-6.

Lavage deux fois dans de l'éthanol à 96°.

Lavage dans de l'éthanol à 96°. (Cuve différente).

Lavage dans de l'éthanol à 96°. (Cuve différente).

Immersion pendant 30 à 60 secondes dans de l'EA-36 ou de l'EA- 50.

Lavage à fond dans de l'éthanol à 96°.

Lavage à fond dans de l'éthanol à 96° (cuve différente).

Immersion pendant 5 min dans de l'éthanol absolu.

Remuez doucement pendant l'immersion dans de l'éthanol/xylène (1:1).

Lavage intensément au xylène.

Immersion pendant 2 min dans du xylène (cuve différente).

Montage avec de la résine synthétique.

## Lecture et Interprétation des frottis :

La lecture des lames a été réalisée au niveau du service d'anatomo- pathologie de l'institut des sciences vétérinaires de Tiaret. La confirmation de l'endométrite a été renforcée par l'observation de ce qui suit :

Des polynucléaires neutrophiles plus de 5 % selon Card (2005).

La présence des lymphocytes seuls ou associées aux autres cellules inflammatoires (Brook, 1993).



**Figure 05 :** Colorants utilisés dans la technique de papanicolaou

## 2- Approche thérapeutique :

### 2-1 Echantillons de miels :

Deux types de miels du Sahara algérien : Miel de jujubier (A) et le miel d'euphorbe (B), sont utilisés à l'état cru sans aucun traitement thermique ou autre opération susceptible d'altérer leurs compositions ; et stockés à 4°C et à l'obscurité jusqu'à leur utilisation.

Les vaches atteintes d'une endométrite ont été divisées en deux groupes, (Groupe A) et (Groupe B), chaque groupe a été traité par une variété de miel : Groupe « A » traité par le miel de jujubier et le groupe « B » traité par le miel d'euphorbe.

**Technique de traitement :****Préparation de la solution de miel :**

Le miel a été dilué à 70% par le sérum physiologique, et administré directement après sa préparation.

**Technique d'infusion intra-utérine :**

Après un nettoyage adéquat de la zone périnéale, une sonde intra- utérine stérile est introduite par voie vaginale jusqu'au corps utérin.

A l'aide d'une seringue stérile, 70 ml de la solution de miel est administré dans la sonde.

**Le suivi post-traitement :**

L'objectif du suivi est pour évaluer l'efficacité thérapeutique de miel,

Un examen clinique, échographique et cytologique sont réalisés 24 heures et 7 jours post-traitement respectivement afin de suivre l'évolution des signes cliniques, liquides utérins et la cytologie utérine suite à l'infusion de miel.

**3- Contrôle de la fertilité :**

Mise à la reproduction les vaches qui avaient présenté une disparition des signes cliniques avec un diagnostic échographique de gestation 25 jours après.

## *Résultats*

## 1- Diagnostic des endométrites :

17 vaches avaient des écoulements purulents après 26 jours du post-partum, ce qui a été considéré comme endométrite chronique clinique.

10 vaches infertiles après plusieurs inséminations ne présentaient pas des écoulements purulents,

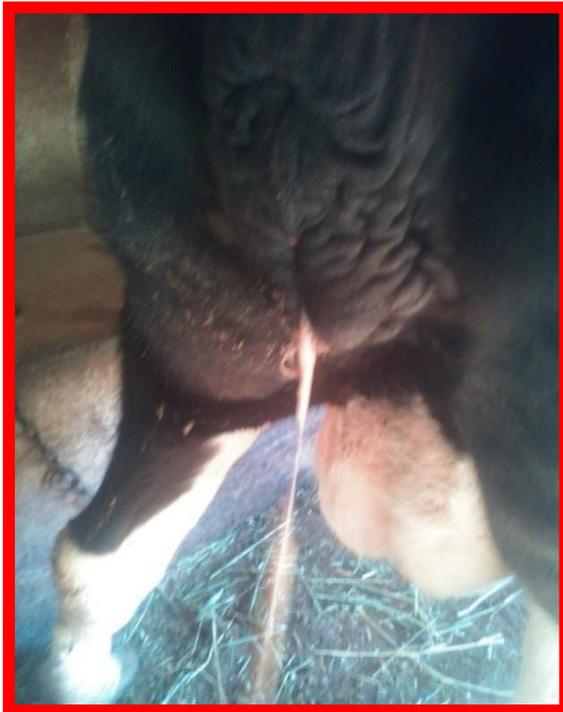
03 vaches avaient des écoulements troubles.

L'anamnèse et l'examen clinique ne permet pas de déterminer la cause de l'infertilité, selon les résultats obtenus deux vaches seulement (V11 et V23) ont présenté une rétention placentaire ce qui explique l'origine des écoulements purulents.

Les problèmes d'infertilité chez la vache sont multifactoriels, donc c'est très difficile cliniquement de confirmer l'origine de cette infertilité sans passer aux diagnostics complémentaires.



**Figure 06 :** Écoulement purulent prélevé par voie vaginale.



**Figure 07** : Ecoulement purulent .



**Figure 08** : Traces de pus dans la commissure inférieure de la vulve.

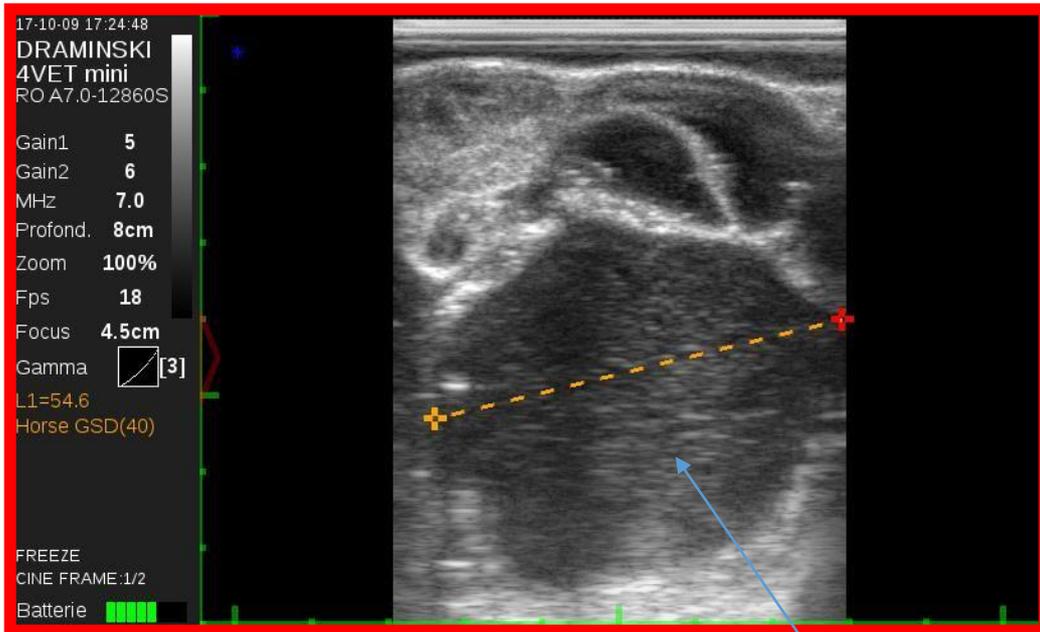
**Examen échographique et cytologique :**

**Tableau 04** : résultats du diagnostic échographique et cytologique.

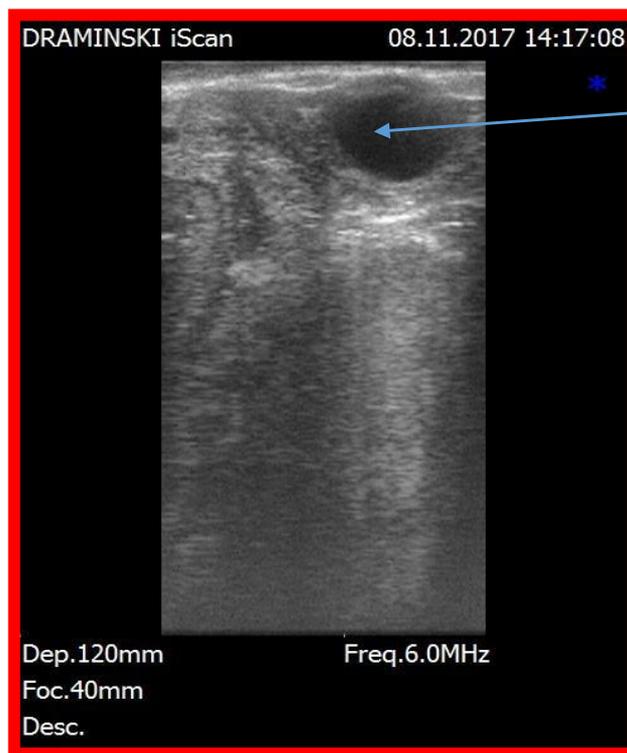
Nombre total des vaches	Nombre des vaches qui ont présenté des liquides utérins hyperéchogènes	Nombre des vaches qui présentent une cytologie positive
30	28	28

28 vaches avaient une accumulation des liquides **hyperéchogènes** au niveau utérin, l'échogénicité des liquides reflète le processus inflammatoire.

Les vaches V29 et V30 ne présentaient pas de liquides échogènes, l'examen des ovaires reflète la présence d'un kyste folliculaire.

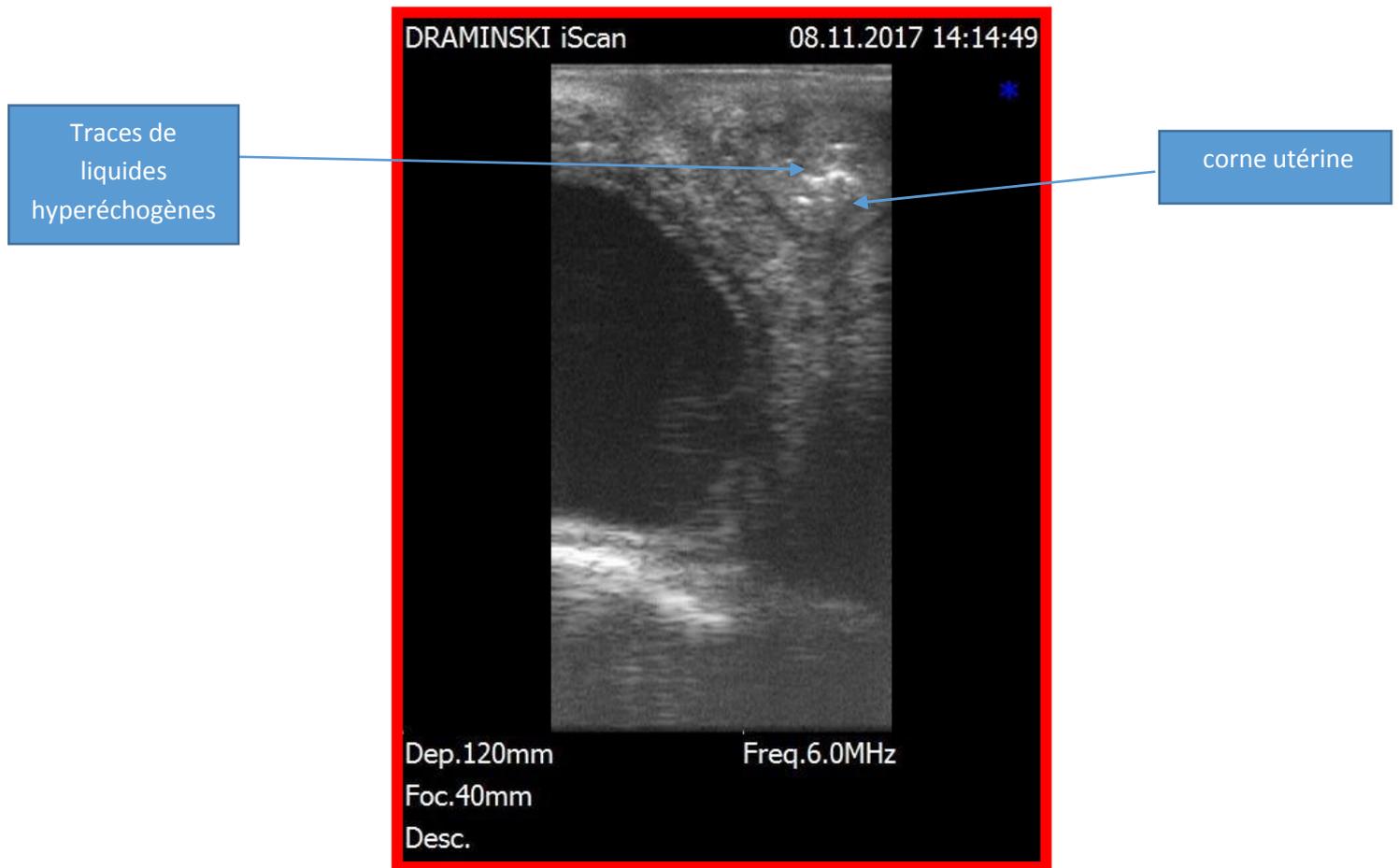


**Figure 09** : Image échographique d'un kyste folliculaire (V29).

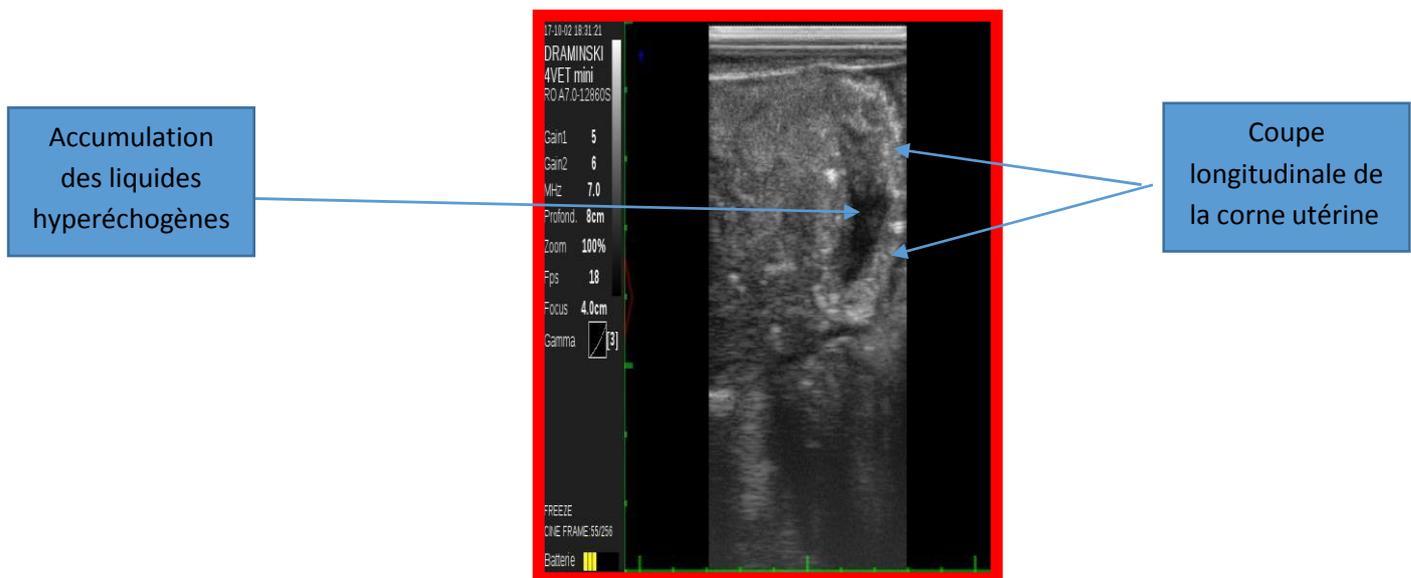


Kyste folliculaire

**Figure 10** : Image échographique d'un kyste folliculaire (V28).

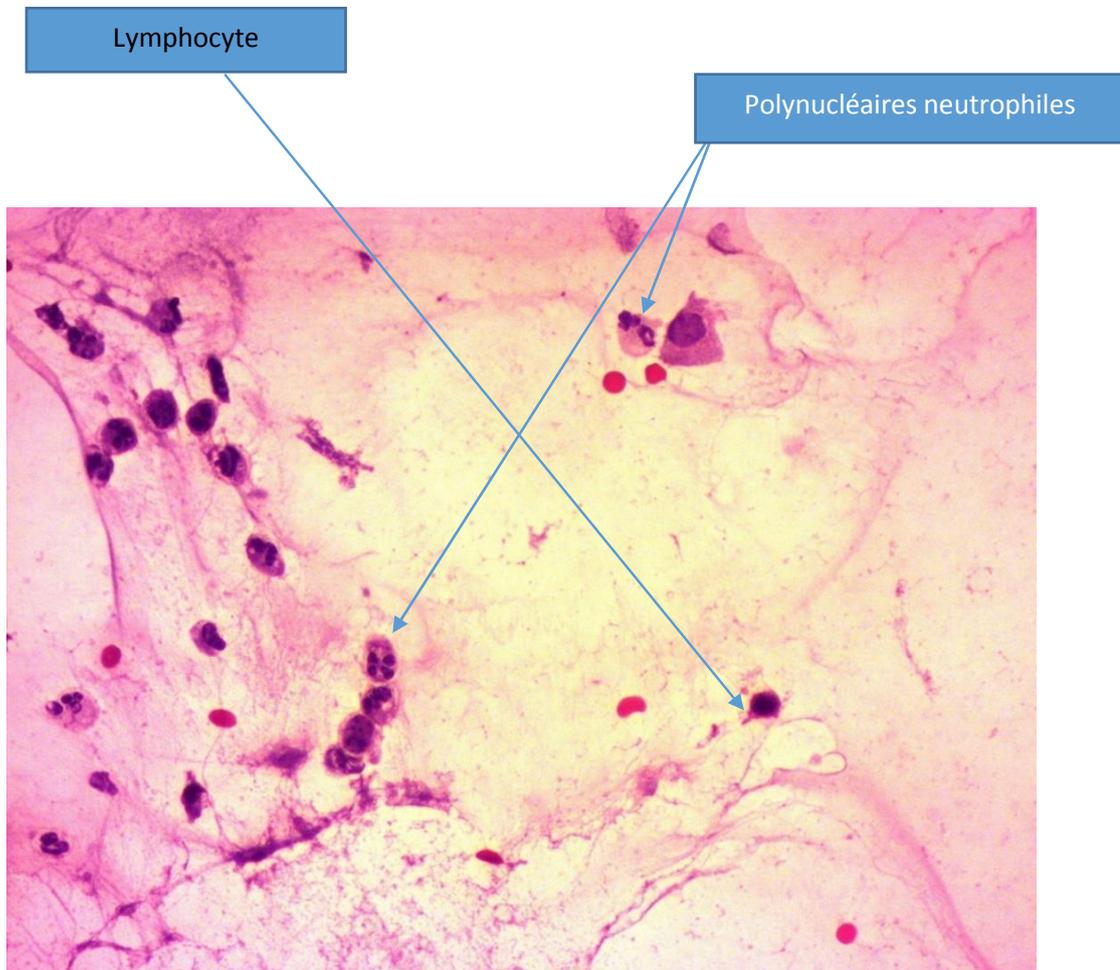


**Figure 11 :** Image échographique montre des traces de liquides utérins hyperéchogènes.

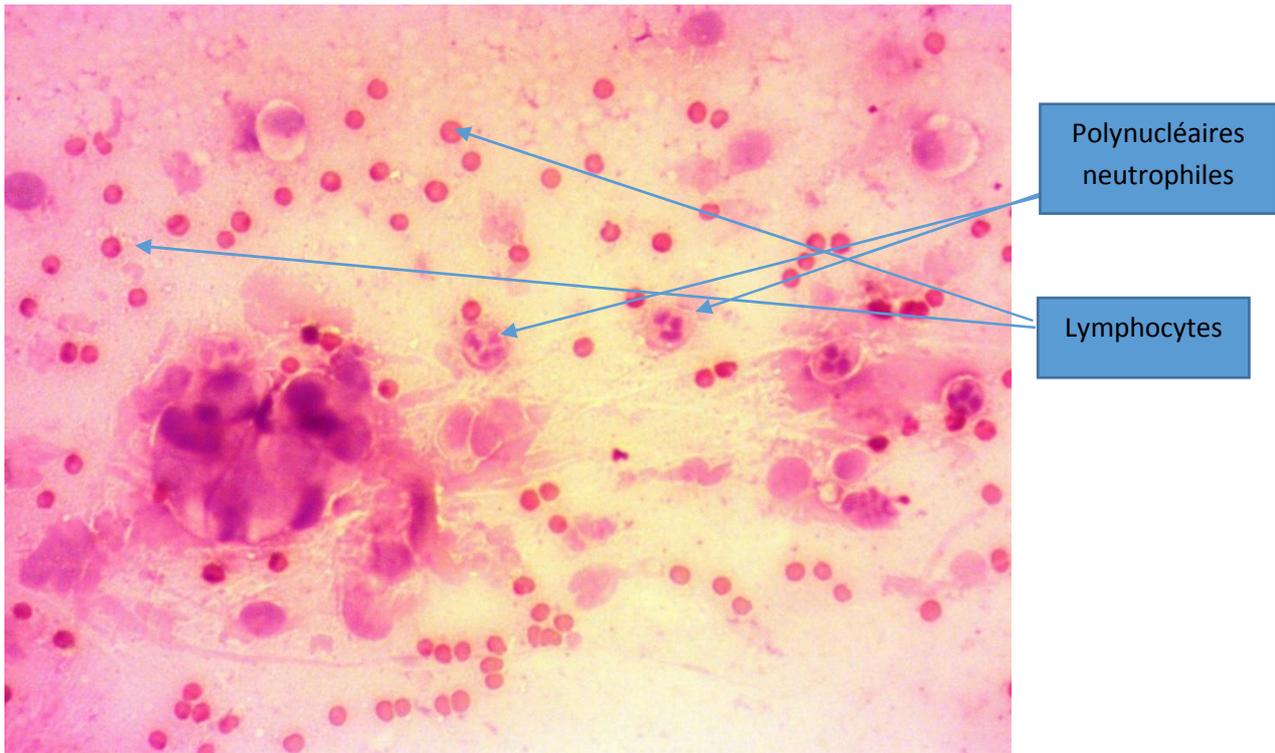


**Figure 12 :** Image échographique longitudinale d'une corne utérine contenant des liquides hyperéchogènes.

Le diagnostic cytologique a confirmé la présence d'endométrite chez 28 vaches, et ce par la richesse des frottis en polynucléaires neutrophiles et en lymphocytes.



**Figure 13 :** Frottis endométrial riche en PNMs.



**Figure 14 :** Frottis endométrial riche en PNMs et en lymphocytes.

**Interprétation :**

L'association des examens cliniques, échographique et cytologique a permis la confirmation que 28/30 vaches infertiles avaient une endométrite chronique.

**2-Traitement des vaches :**

Les 28 vaches ont été divisées en deux groupes A (13 vaches) et B (15 vaches).

Chaque groupe a été traité par une variété de miel : Groupe « A » traité par le miel de jujubier et le groupe « B » traité par le miel d'euphorbe.

**a- Résultats du diagnostic clinique, échographique et cytologique après l'infusion de miel :**

**-24 heures après l'infusion de miel.**

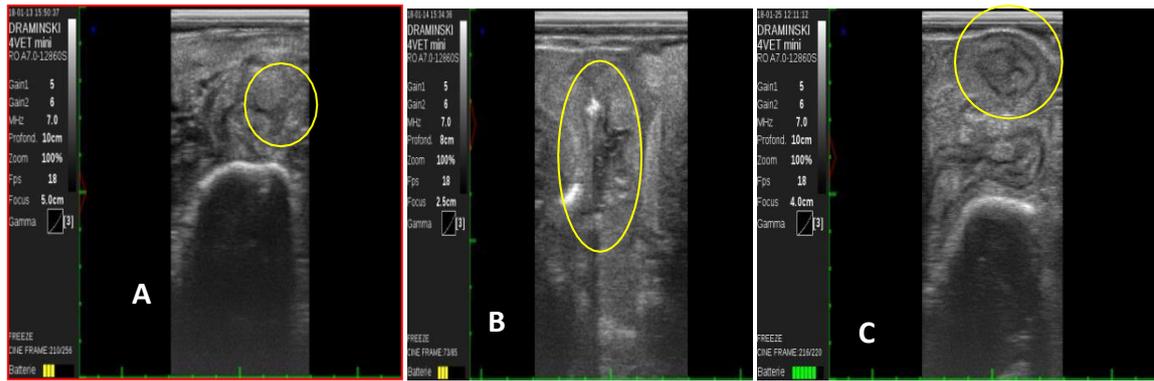
10 vaches avaient encore un écoulement purulent ; 06 d'entre elles avaient une forte augmentation des liquides utérins, et de leur échogénicité ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur de la paroi utérine. 3 vaches ont présenté un éclaircissement des écoulements utérins avec une diminution de la quantité des liquides utérins et de l'épaisseur de la paroi utérine, le processus pourrait être le même que précédemment mais avec un drainage spontané plus tôt des sécrétions, la présence de PMNs a été observée pour les 13 cas.

**-Sept jours après l'infusion de miel :**

- 100% des vaches atteintes d'endométrite ont montré une réabsorption des liquides utérins avec une totale disparition des écoulements purulents.
- 12 sur 13 les vaches étaient en chaleur le septième jour avec un mucustranslucide. Sur le plan cytologique, les frottis étaient riches en cellules endométriales.

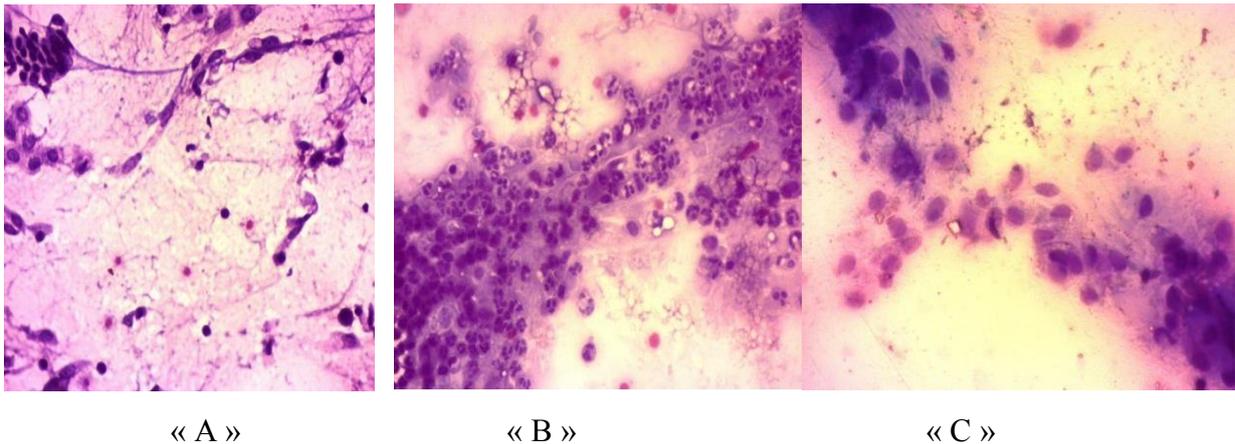


**Figure 15 :** Glaire translucide sept jours après l'infusion de miel de jujubier.



**Figure 16 :** Images échographiques de la vache n° 02.

« A » : Image échographique de la corne utérine avant l'infusion de miel, avec liquides hyperéchogènes 14 mm, paroi utérine 7 mm, « B » : Image échographique de la corne utérine 24 heures après l'infusion de miel de jujubier : augmentation de la quantité de liquide utérin et échogénicité 24 mm, paroi utérine 14 mm ; « C » : Image échographique de la corne utérine sept jours après l'infusion de miel de jujubier ; disparition des liquides utérins et diminution de l'épaisseur de la paroi utérine .



**Figure 17 :** Frottis endométrial de la vache n° 02.

« A » : Frottis endométrial avant infusion de miel de jujubier : quelques lymphocytes, PMNs et cellules endométriales.

« B » : Frottis endométrial 24h après infusion de miel : très riche en PMNs .

« C » : Frottis endométrial sept jours après infusion de miel ; diminution marquée des PMNs et richesse en cellules endométriales.

## Groupe "B" infusion de miel de l'euphorbe :

48 heures après l'infusion de miel de l'euphorbe, 3 vaches atteintes d'endométrite ont présenté une réabsorption totale des liquides utérins, avec éclaircissement des écoulements.

24h après l'infusion du miel "B", 02 vaches sont montrés une augmentation des liquides utérins et leur échogénicité, 11 vaches ont présenté une forte diminution des liquides utérins. Les frottis étaient également très riches en PMN.

Le processus serait probablement le même qu'avec miel A étant donné la présence de PMN, cependant la vitesse d'action du miel B est certainement plus rapide. Sept jours après l'infusion de miel "B", 12 vs 15 des vaches ont présenté une totale réabsorption des liquides utérins avec disparition totale des écoulements purulents et 02 étaient en chaleur le septième jour avec un mucus translucide.

Cytologiquement, les frottis des 12 vaches étaient très riches dans les cellules endométriales.

Chez 03 vaches l'écoulement purulent était toujours persistant ; une de ces vaches avait une acidose ruménale chronique.

11 vaches ont été inséminées au deuxième œstrus après traitement, 6 dans le groupe A (4 inséminations artificielles et 2 saillies naturelles) et 6 dans le groupe B (5 inséminations artificielles et 1 saillie naturelle).

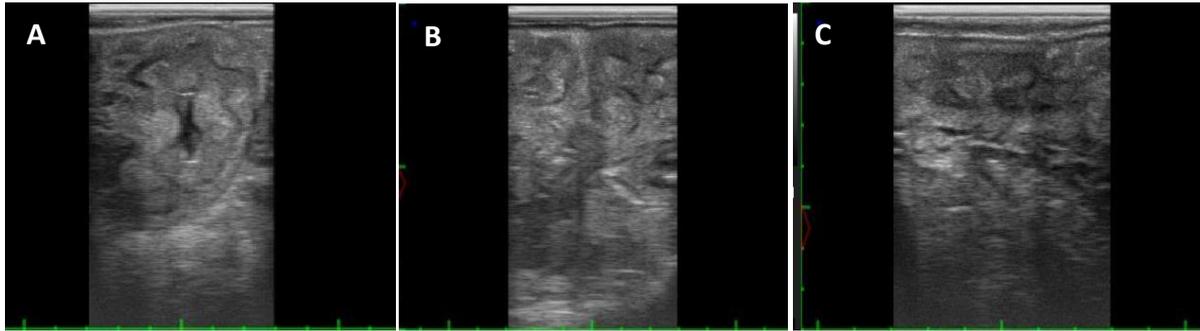
12 Vaches ; le diagnostic de gestation a été réalisé après deux mois de la dernière insémination, le nombre de gestations positives était 5 dans le groupe A et 4 dans le groupe B.



**Figure 18 :** Prélèvement des écoulements Purulents chez la vache n<sup>o</sup>01



**Figure 19 :** Eclaircissement des écoulements 48 heures après Infusion de miel « B » chez la vache 01

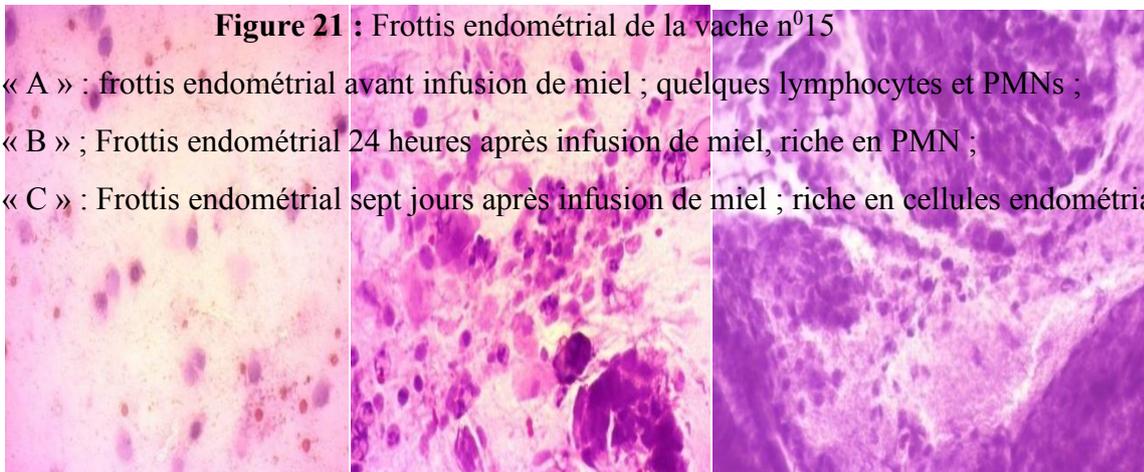


**Figure 20** : Images échographiques de la vache n<sup>o</sup>15.

« A » : Image échographique de la corne utérine avant infusion de miel de l'euphorbe ;  
corne avec liquide hyperéchogène ;

« B » : Image échographique de la corne utérine 48 heures après l'infusion de miel ;  
diminution du liquide utérin ;

« C » : Image échographique de la corne utérine sept jours après l'infusion de miel :  
Disparition des liquides.

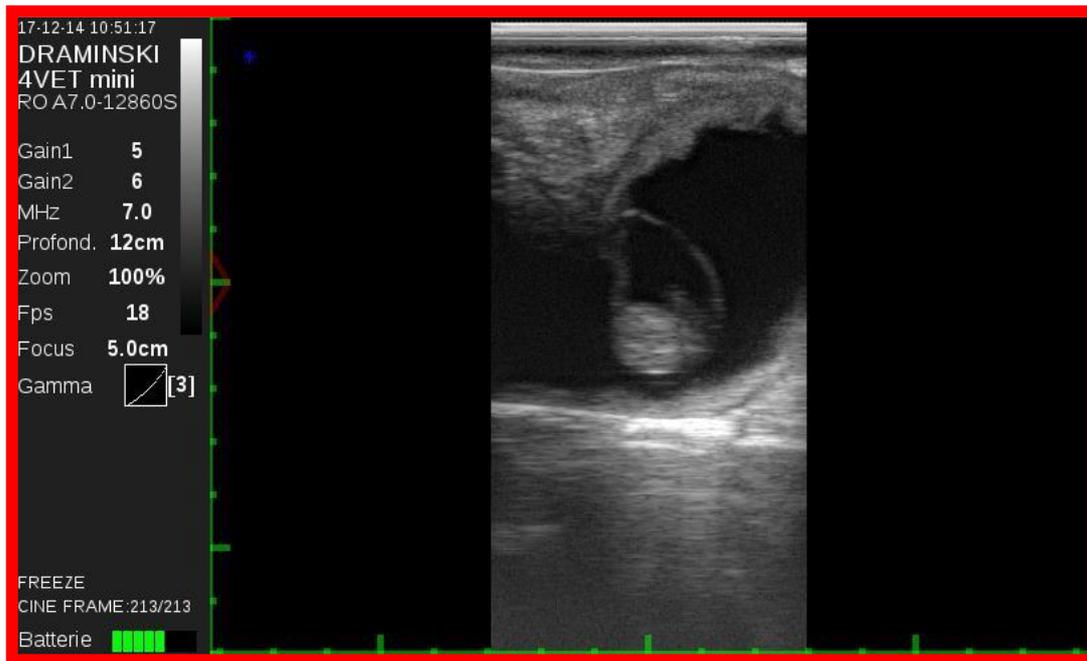


**Figure 21** : Frottis endométrial de la vache n<sup>o</sup>15

« A » : frottis endométrial avant infusion de miel ; quelques lymphocytes et PMNs ;

« B » ; Frottis endométrial 24 heures après infusion de miel, riche en PMN ;

« C » : Frottis endométrial sept jours après infusion de miel ; riche en cellules endométriales .



**Figure 22** : Gestation de 2 mois chez la vache n<sup>o</sup> 15.

## Discussion

## **Discussion :**

Il existe de plus en plus de littérature concernant l'utilisation du miel chez l'humain comme agent thérapeutique dans la cicatrisation des plaies, les troubles gastro-intestinaux (ex, la gastrite, la duodénite), les affections oculaires (ex, brûlures cornéennes, kératite), les syndromes métaboliques (p. ex. diabète, hypertension), etc. (. Eteraf-Oskouei et Najaf, 2013 ; Pasupuletiet al., 2017 ; Ramli et al., 2018). Ces dernières années, la médecine vétérinaire a connu une recrudescence d'intérêt similaire pour le miel en tant que thérapeutique et pourtant il y a actuellement peu d'informations disponibles dans la littérature vétérinaire concernant l'étendue des recherches scientifiques sur le miel à différentes fins thérapeutiques en regard des différentes espèces animales (Vogt et al., 2021). Son usage en médecine vétérinaire reste pratiquement limité au traitement des plaies et son utilisation et indications thérapeutiques pour le traitement des affections du tractus génital restent très limitées sinon relativement inexistantes.

D'un autre côté, l'essor de plus en plus pressant de bactéries multi-résistantes a conduit à des stratégies antimicrobiennes alternatives et au développement de nouveaux composés à utiliser à la place de l'antibiothérapie conventionnelle de plus en plus inopérante (Grego, et al., 2016).

Divers traitements sont utilisés dans les infections utérines chez la vache et l'antibiothérapie est le traitement le plus préconisé. Il est évident que l'augmentation de la résistance aux antibiotiques a pour conséquence une diminution de l'efficacité d'où une baisse de la productivité et une réduction de la fertilité ainsi qu'une exacerbation du bien-être des animaux, ce qui en ferait un non-sens économique (Sheldon et Owens, 2017).

Récemment, outre les procédures conventionnelles et/ou traditionnelles de traitement de l'endométrite chez les vaches, certaines nouvelles préparations ont été utilisées, qui stimulent différents mécanismes du système immunitaire utérin. Ces préparations sont désignées comme immuno-modulateurs biologiquement actifs. Ces substances stimulent le mécanisme de défense utérine chez les vaches atteintes d'endométrite et ainsi aider à éliminer les bactéries de l'utérus (Singh et al., 2018). Le miel pourrait agir comme un immuno-modulateur suite à ses propriétés pro-inflammatoires et anti-inflammatoires l'utérus (Singh et al., 2018).

Les raisons invoquées ci-dessus nous ont poussés à utiliser le miel dans cette étude. D'autant plus que les résultats très probants et son innocuité dans le traitement de l'endométrite chez les juments constatées dans une précédente étude ont renforcé notre motivation (Zine El Abidine et bouabdellah, 2018). Comme on va le voir dans ce qui va suivre, les résultats ont dépassés nos espérances.

Les raisons du choix des miels utilisés soit le miel de jujubier (miel A) et le miel d'euphorbe (miel B), est que le premier commence à être le plus utilisé dans la médecine traditionnelle algérienne et semble donner des résultats très satisfaisants. Le deuxième quant à lui, donne entière satisfaction dans le traitement des plaies et en post chirurgie au niveau de l'Institut des Sciences Vétérinaires de Tiaret (Khiati et al., 2013; Khiati et al., 2014).

## **Groupe A :**

Lorsque le miel « A » a été administré pour la première fois, la forte augmentation des liquides utérins constatée peut être expliquée par le fait que la sortie des liquides a été stimulée par son effet osmotique en raison de sa forte teneur en sucre. En effet, selon Assie (2004), l'effet osmotique du miel permet de drainer le plasma et la lymphe et de diluer le miel dans les fluides. Selon Allano et al. (2009), la perfusion intra-utérine chez la jument d'une solution de miel à 70% a provoqué après 6 heures une accumulation de liquides dans la lumière utérine probablement en raison de son effet osmotique.

Cet afflux de fluides dans le lit de la plaie, crée ainsi un milieu humide riche en protéases favorable à la détersion autolytique et à la cicatrisation. D'autre part, les mouvements de fluides viennent renforcer cette détersion en détachant les débris tissulaires dévitalisés et les tissus nécrotiques qui sont alors éliminés (koechler 2015)

La forte augmentation des liquides utérins et leur échogénicité, l'infiltration des cellules et même l'augmentation de l'épaisseur de la paroi utérine 24 heures après l'infusion du miel "A", est probablement due à une inflammation de l'endomètre causée par le miel, qui est confirmé par l'afflux massif de PMNs.

Il est clair qu'après 24 heures le miel va être très dilué par les sécrétions utérines. Conformément à Miyagawa et al en 2010, le miel à faible concentration induit une activité chimiotactique sur les neutrophiles. D'après (Tonks et al., 2003 et Tonks et al., 2001), le miel à une concentration aussi basse que 1 % (p/v) incubés avec des cellules MM6 (et monocytes humains) pendant 24 h entraîne la libération du TNF- $\alpha$ , d'IL-1b et d'IL-6 bien connu pour leur effets pro-inflammatoires.

Ces effets pro-inflammatoires pourraient également entraîner l'afflux de liquides lors de la diapédèse.

Logiquement c'est ce dernier effet qui provoque l'afflux de liquide. En effet, il est clair que la petite quantité de miel administrée va être rapidement très diluée dans les liquides utérins. L'effet osmotique du miel pourrait à l'origine d'une action inductrice.

Il est également bien démontré que le TNF- $\alpha$  stimule la production d'IL-8 membre de la famille des chimiokines CXC et un puissant chimio-attractant des neutrophiles (Abreu-Martin et al., 1995 et Duncan et al., 2000).

Tonks et ses collègues ont suggéré que l'effet cicatrisant du miel peut être en partie liée à la libération de cytokines pro-inflammatoires par les cellules environnantes, principalement les monocytes et les macrophages (Tonks et al., 2001 ; Tonks et al., 2003).

L'éclaircissement de la décharge utérine avec une diminution de la quantité de liquides utérins et de l'épaisseur de la paroi utérine observé chez 3 vaches 24 heures après l'infusion de miel "A" pourrait être le fait d'un drainage spontané des sécrétions.

Un drainage spontané des sécrétions a également été observé par Allano et al en 2009 chez une jument seulement six heures après l'infusion de miel.

Sept jours après l'infusion de miel, 100% des vaches atteintes d'endométrite ont montré une réabsorption des liquides utérins avec une totale disparition des écoulements purulents. Ce qui signe un arrêt de l'inflammation et de l'élimination ou une diminution des facteurs (bactéries ou autres) à l'origine des écoulements purulents.

D'un point de vue cytologique, les frottis étaient riches en cellules endométriales donc témoignant de la régénération de l'endomètre.

Selon Chaudhary et le miel à très faible dilution facilite la prolifération cellulaire et une cicatrisation plus rapide et modulation de l'épithélium.

Le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  stimulent la libération de divers facteurs de croissance, y compris le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) qui est l'un des nombreux facteurs de croissance qui régulent la croissance et la division cellulaires, et facteur de croissance transformant facteur  $\beta$  qui contrôle la prolifération, la différenciation cellulaire, et d'autres fonctions dans la plupart des cellules (Rossiter et al., 2010).

Il a été également montré que le miel est capable de favoriser la ré-épithélialisation (Martinotti et Ranzato, 2014), Ce processus est connu sous le nom de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) . Lors de l'exposition au miel, les kératinocytes subissent des modifications de l'expression des gènes régulateurs de l'EMT, avec des variations liées au type de miel utilisé (Ranzato et al., 2012).

L'enzyme glucose oxydase ajoutée par l'abeille est activée lors de la dilution du miel et convertit le glucose en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et acide gluconique. L'accumulation de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est maximale dans la gamme de dilution comprise entre 30-50% et décline rapidement en dessous de 30% (Bang et al., 2003).

Il a été démontré l'implication de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en tant que médiateur principal des effets de régénération du miel sur une lignée de cellules de kératinocytes humains immortalisées. Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> libéré de manière extracellulaire traverse la membrane plasmique à travers une aquaporine spécifique (AQP3). Une fois dans le cytoplasme le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> , à son tour, induit l'entrée de Ca<sup>2+</sup> extracellulaire à travers les canaux à potentiel de récepteur transitoire de la mélastatine 2 (TRPM2) et des canaux Orai1. L'entrée de Ca<sup>2+</sup> extracellulaire induite par le miel entraîne la cicatrisation de la plaie, ce qui est compatible avec le rôle joué par la signalisation (Martinotti et al., 2019).

12 sur 13 vaches étaient en chaleur le septième jour avec un mucus vaginal translucide ce qui confirme les résultats obtenu et plaide en faveur de la régénération de l'épithélium utérin.

En effet, Les cadhérines sont une classe de glycoprotéines qui s'expriment à la surface cellulaire. Elles jouent un rôle important dans l'adhésion cellulaire, ce qui fait qu'elles assurent la liaison intercellulaire au sein des tissus. La E-cadhérine (épithéliale) est probablement la cadhérine la mieux connue, elle est liée à la  $\beta$ -caténine par un domaine intracellulaire. L'expression et la distribution la E-cadhérine/  $\beta$ -caténine pour restaurer l'adhésion cellule-cellule et la re-épithélialisation. L'effet du miel a été testé à des dilutions variées sur la cicatrisation et il a été constaté que la dilution optimale était de 1%, il a

été également montré que cette dilution permettait la modulation positive des gènes de la E-cadhérine et la  $\beta$ -caténine (Aissat, 2015).

**Groupe « B » :**

Au vu des résultats, Le processus serait probablement le même qu'avec le miel A, cependant la vitesse d'action du miel B est certainement plus rapide.

La persistance de l'écoulement purulent chez trois vaches avec le miel B ne saurait nullement être interprétée que le miel A serait plus efficace.

Le non homogénéité entre les deux lots et au sein du même lot ferait que ce serait une interprétation tronquée.

Le taux de conception de 5 (vs 6 vaches inséminées) dans le groupe A et de 3 (vs 6 vaches inséminées) dans le groupe B estimé deux mois après de la dernière insémination pourrait plaider en faveur d'une meilleure efficacité du miel de jujubier. Cependant on ne saurait être catégorique que si les lots avaient été homogènes et plus consistants, ce qui est très difficile à réaliser dans nos conditions de terrain.

## **Conclusion :**

Les résultats parlent d'eux même. Le miel sinon les deux miels utilisés ont montré une efficacité quant au traitement des endométrites qui n'a pas manqué de nous surprendre.

Par le présent travail, nous avons montré du moins pour les deux miels testés que le miel peut être utilisé contre les endométrites comme palliatif aux antibiotiques dont l'efficacité est de plus en plus hypothéquée par l'apparition d'antibio-résistance

Cependant, il nous reste à standardiser, les types ou variétés de miel, pour une application courante.

Ce travail, ne doit pas rester en l'état, en effet les miels utilisés devront être testés sur des échantillons plus représentatifs, afin de confirmer ou d'infirmer leur dite action sur les endométrites

Il est à signaler qu'il pourrait nous être fait le reproche de ne pas avoir utilisé de lot témoin. Dans ces conditions l'étude aurait été tronquée par plusieurs cotés. La rigueur scientifique stipule que pour pouvoir comparer des lots dans une étude quelconque, il faut que ces lots soient homogènes, ce qui est loin d'être le cas dans notre étude. Les sujets de nos deux lots sont différents par plusieurs cotés (âge, poids, alimentation, bien-être, conduite d'élevage, conditions d'hébergement, hygiène....).

## **Références**

- Oryan, A. E. Alemzadeh, A. Moshiri, (2016). Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: a narrative review and meta-analysis, *J. Tissue Viability* 25 (2): 98–118.
- Abreu-Martin MT, Vidrich A, Lynch DH and Targan SR(1995). Divergent induction of apoptosis and IL-8 secretion in HT-29 cells in response to TNF-alpha and ligation of Fas antigen. *J Immunol*, 155 (9) 4147-4154.
- Ahmed M, Aissat S, Djebli N (2012). How honey acts as an antioxidant? *Medicinal Aromatic Plants*. 1:1–2.
- Aissat S (2015). Propriétés anti- oxydantes de quelques variétés de miels Algériens. Thèse en vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat en Biologie, spécialité : Sciences de la Nature et de la Vie. Université de Mascara.
- Aissat S and Benbarak Hama(2014). Chapitre 5 Importance of botanical origine of honey. *Traditional Herbal Medicines for Modern Times Honey in Traditional and Modern Medicine* . CRC PressTaylor & Francis Group.
- Aissat S, Kesic A, Benbarek H, and Meslem A (2014). *Honey-Based Formulations and Drug Purposes in Honey in Traditional and Modern*, chap 14. CRC PressTaylor & Francis Boca Raton, FL 33487-2742.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124, 783–801.
- Aljohar, H.I., Maher, H.M., Albaqami, J., Al-Mehaizie, M., Orfali, R., Orfali, R., & Alrubia, S. (2018). Physical and chemical screening of honey samples available in the Saudi market: An important aspect in the authentication process and quality assessment. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(7), 932–942.
- Allen KL, Hutchinson G, Molan PC (2000). The potential for using honey to treat wounds infected with MRSA and VRE. *First World Wound Healing Congress*; Melbourne, Australia..
- Allen KL, Molan PC, and Reid GM (1991). A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. *J Pharm. Pharmacol.* 43: 817–822.
- Anaïs Veysiere. La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2019. ffdumas02432394
- Andreas Thrasyvouloua , Chrysoula Tananakia Vasilis Lioliosa , Dimitris Kanelisa
- Annaëlle Le Bihan( 2016). Les pansements au miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques. Thèse en vue du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université de Rennes 1 Faculté de Pharmacie. file:///C:/Users/pc/Downloads/LE-BIHANAnnaelle.pdf
- Apimondia (2001). *La médecine par les abeilles: traité d'apithérapie* \*CD- ROM]. Apimondia Standing Commission of Apitherapy,
- Arrijoja A: Product monographs, in Arrijoja A (ed): *Compendium of Veterinary Products*, ed 6. Port Huron, MI, Adrian J. Bayley, 2001.

- Arthur, G.H., Noakes, D.E. and Pearson, H. (1989). *Veterinary Reproduction and Obstetrics* 6th ed. Bailliere Tindall, London. Pp. 384-389.
- Asbury, A.C., Hansen, P.J., 1987. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 35, 311–316.
- Assie B (2004) *Le miel comme agent cicatrisant*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université Toulouse III – Paul Sabatier – Faculté de Médecine.
- Bachanova ., Kludiny J, Kopernicky J, and Simuth J (2002). Identification of honeybee peptide active against *Paenibacillus larvae* larvae through bacterial growth-inhibition assay on polyacrylamide gel. *Apidologie* 33: 259–269.
- Baghdad Khiati Salima Bacha Saad Aissat Moussa Ahmed (2014). *The use of Algerian honey on cutaneous wound healing: a case report and review of the literature*. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease.* 4(2), S867-S869.
- Balas F (2015) *Les propriétés thérapeutiques du miel et leurs domaines d'application en médecine générale: revue de la littérature*. Thèse Pour l'obtention du Diplôme d'état de Docteur en Médecine. Université de Nice Sophia-Antipolis Faculté de Médecine de Nice .
- Bang, L.M., C. Bunting and P.C. et Molan, 2003. The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing. *J. Altern. Compl. Med.*, 9: 267-73.
- Beam SW, Butler WR. 1997. Energy balance and ovarian follicle development prior to the first ovulation postpartum in dairy cows receiving three levels of dietary fat. *Biol Reprod*, 56:133-142.
- Beam SW, Butler WR. 1999. Effects of energy balance on follicular development and first ovulation in postpartum dairy cows. *J Reprod Fertil Suppl*, 54:411- 424.
- Benoit A(2004) *Le miel comme agent cicatrisant*. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine, qualification Médecine Générale. Université Toulouse III – Paul Sabatier – Faculté de Médecine
- Bertrand E (1977). *La conduite du rucher*. Lausanne, septième édition , Payot Lausanne, 304 p.
- Bogdanov S (2011). *The book of honey*. Bee Product Science. [www.bee-hexagon.net](http://www.bee-hexagon.net)
- Bogdanov S, Haldimann M, Luginbühl W, et al.(2007). Minerals in honey: environmental, geographical and botanical aspects Chapter 5. In: Crane E, ed. *A Book of Honey*. *J Apicultl Res Bee World*. 2007;46:269–275.
- Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R et al. (2006). Honey for nutrition and health: A review *Am. J. Coll. Nutr.*, 27: 677-689
- Bogdanov S, Blumer P. (2001) *Propriétés antibiotiques naturelles du miel*. Centre suisse de recherches apicoles. Station fédérale des recherches laitières. Liebefeld, CH-3003 Berne pp:1-8.
- Bogdanov, S., & Martin, P. (2002). Honey authenticity: A review. *Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene*, 93, 232–254.
- Bondurant, R.H. (1999). Inflammation in the bovine female reproductive tract. *Journal of*

Animal Science. 77: 101-110.

-Bonté F., Rossant A., Archambault J.C., Desmoulière A., 2011. Miels et plantes : de la thérapeutique à la cosmétique. La Phytothérapie Européenne, n°63, 22- 28.

- Bouters R, Vandeplassche M: Postpartum infection in cattle: Diagnosis and preventive and curative treatment. J S Afr Vet Assoc 48:237–239, 1977.

- Brayman M, Thathiah A, Carson DD, 2004: MUC1: a multifunctional cell surface component of reproductive tissue epithelia. Reprod Biol Endocrinol 2, 1–9.

- Bretzlaff K: Rationale for treatment of endometritis in the dairy cow. Vet Clin North Am Food Anim Pract 3:593–607, 1987

- Brudzynski K., Sjaarda C (2015). Honey glycoproteins containing antimicrobial peptides, jelleins of the Major Royal Jelly Protein 1, are responsible for the cell wall lytic and bactericidal activities of honey. PLOS ONE. 10 (4), e0120238

- Bucekova, M.; Majtan, J. The MRJP1 honey glycoprotein does not contribute to the overall antibacterial activity of natural honey. Eur. Food Res. Technol. 2016, 242, 625–629. [C

-Carnwath R, Graham EM, Reynolds K, Pollock PJ (2014) The antimicrobial activity of honey against common equine wound bacterial isolates. Vet J 199:110–114

-CERNAK M., MAJTANOVA N., CERNAK A. et al. Honey prophylaxis reduces the risk of endophthalmitis during perioperative period of eye surgery. Phytother Res. 2012 Apr;26(4):613-6.

-Chakir, A., Romane, A., Marcazzan, G.L., & Ferrazzi, P. (2016). Physicochemical properties of some honeys produced from different plants in Morocco Production and hosting by Elsevier. Arabian Journal of Chemistry, 9, S946– S954. DOI: 10.1016/j.arabjc.2011.10.013.

- Chenault J. R., McAllister J. F., Chester S. T., Jr., Dame K. J., Kausche F. M., Robb E. J. (2004). Efficacy of ceftiofur hydrochloride sterile suspension administered parenterally for the treatment of acute postpartum metritis in dairy cows. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 224 1634–1639

- Cheong SH, Sa Filho OG, Absalon-Medina VA, Pelton SH, Butler WR, Gilbert RO. 2016. Metabolic and endocrine differences between dairy cows that do or do not ovulate first postpartum dominant follicles. Biol Reprod, 94:18, 1-11.

-Cheorun J., Jae Kyung K., Jin kang H. et al. Irradiation Effects on the Decontamination of Microorganisms in Honey. International Symposium « New Frontier of Irradiated food and Non-Food Products », 22-23 September 2005.

- Cormican P, Meade KG, Cahalane S, Narciandi F, Chapwanya A, Lloyd AT, O’Farrelly C, 2008: Evolution, expression and effectiveness in a cluster of novel bovine beta-defensins. Immunogenetics 60, 147–156.

- Cotte JF, Casabianca H, Giroud B, Albert M, Lheritier J, Grenier-Loustalot MF (2004). Characterization of honey amino acid profiles using high-pressure liquid chromatography to control authenticity. Analytical and Bioanalytical Chemistry. 378 (5): 1342-1350.

- Crowe MA, Padmanabhan V, Mihm M, Beitins IZ, Roche JF. 1998. Resumption of follicular waves in beef cows is not associated with periparturient changes in follicle-stimulating hormone heterogeneity despite major changes in steroid and luteinizing hormone

concentrations. *Biol Reprod*, 58:1445-1450.

- Davies D, Meade KG, Herath S, Eckersall PD, Gonzalez D, White JO, Conlan RS, O'Farrelly C, Sheldon IM, 2008: Toll-like receptor and antimicrobial peptide expression in the bovine endometrium. *Reprod Biol Endocrinol* 6, 53.

- De Graft-Johnson, J.; Nowak, D (2016). Effect of Selected Plant Phenolics on Fe<sup>2+</sup>-EDTA-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> System Mediated Deoxyribose Oxidation: Molecular Structure-Derived Relationships of Anti- and Pro-Oxidant Actions. *Molecules*. 22, 59.

- Debois, C.H. and Manspeaker, J.E. (1986) endometrial biopsy of bovine. Current therapy in *Theriogenology*. 2: 424-426.

- Deori S. și Phookan A. (2015). Bovine postpartum metritis and its therapeutics: A review. *Indian J. Sci. Technol*.

-Desmouliere A., Bonte F., Couquet Y., Rigal M.L. Le miel, quel intérêt en cicatrisation ? *Actualités Pharmaceutiques*, 2013, 52 (531), pp.17-35

- Desmouliere A., Bonte F., Couquet Y., Rigal M.L. Le miel, quel intérêt en cicatrisation ? *Actualités Pharmaceutiques*, 2013, 52 (531), pp.17-35

-Dhama K, Saminathan M, Jacob SS, Singh M, Karthik Amarpal K, Tiwari R, Lakshmi Tulasi Sunkara, Yashpal Singh Malik and Raj Kumar Singh, 2015. Effect of Immunomodulation and Immunomodulatory Agents on Health with some Bioactive Principles, Modes of Action and Potent Biomedical Applications. *International Journal of Pharmacology*, 11: 253-290. 10.3923/ijp.2015.253.290

- Diamond G, Zasloff M, Eck H, Brasseur M, Maloy WL, Bevins CL, 1991: Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 88, 3952–3956.

- Dolejska, M., Z. Jurcickova, I. Literak, L. Pokludova, J. Bures, A. Hera, L. Kohoutova, J. Smola, and A. Cizek. 2011. IncN plasmids carrying bla CTX-M-1 in *Escherichia coli* isolates on a dairy farm. *Vet. Microbiol*. 149:513–516.

-Driane Alexandre Machado De-Meloa, Ligia Bicudo de Almeida-Muradiana , Mari´a Teresa Sanchob\* and Ana Pascual-Mate (2017) Composition and properties of *Apis mellifera* honey: A review. *Journal of Apicultural Research*, 2017. 35 pp <https://doi.org/10.1080/00218839.2017.1338444>.

- Drillich, M., D. Raab, M. Wittke, and W. Heuwieser. 2005. Treatment of chronic endometritis in dairy cows with an intrauterine application of enzymes. A field trial. *Theriogenology* 63:1811-1823. doi:10.1016/j.theriogenology.2004.05.031

- Dubuc, J., T.F. Duffield, K.E. Leslie, J.S. Walton, and S.J. Leblanc. 2011. Randomized clinical trial of antibiotic and prostaglandin treatments for uterine health and reproductive performance in dairy cows. *J. Dairy Sci*. 94:1325-1338.

- Duffy P, Crowe MA, Boland MP, Roche JF. 2000. Effect of exogenous LH pulses on the fate of the first dominant follicle in postpartum beef cows nursing calves. *J Reprod Fertil*, 118:9-17.

- Duncan AJ, Frutos P, Young SA, (2000). The effect of rumen adaptation to oxalic acid on selection of oxalic-acid-rich plants by goats. *Br. J. Nutr.*, 83: 59- 65.
- E. Grego, P. Robino, C. Tramuta<sup>1</sup>, G. Giusto, M. Boi<sup>3</sup>, R. Colombo, G. Serra, S. Chiadò-Cutin, M. Gandini<sup>1</sup>, P. Nebbia (2016). Evaluation of antimicrobial activity of Italian honey for wound healing application in veterinary medicine. *Band 158, Heft 7, Juli 2016, 521–527,*
- Emsen IM. A different and safe method of split thickness skin graft fixation: Medical honey application. *Burns.* 2006; 33(6): 782-787. 3.
- Esposito, G., P.C. Irons, E.C. Webb, and A. Chapwanya. 2014. Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Anim. Reprod. Sci.* 144(3-4):60-71. doi:10.1016/j. anireprosci.2013.11.007
- Estupiñan, S., Sanjuan, E., Millan, R., & González-Cortés, M.A. (1998). Honey quality parameters I. Microbiology, physicochemical properties and aging. *Alimentaria*, 296, 89–94
- Eteraf-Oskouei T, Najafi M. Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. *Iran J Basic Med Sci.* (2013) 16:731–42.
- European Food Safety, A., P. European Centre for Disease and Control (2018). "The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016." *EFSA J* 16(2): e05182.
- Fonseca FA, Britt JH, McDaniel BT, Wilk JC, Rakes AH. 1983. Reproductive traits of Holsteins and Jerseys. Effects of age, milk yield, and clinical abnormalities on involution of cervix and uterus, ovulation, estrous cycles, detection of estrus, conception rate and days open. *J Dairy Sci*, 66:1128-1147.
- Fontana, R.; Mendes, M.A.; de Souza, B.M.; Konno, K.; César, L.M.M.; Malaspina, O.; Palma, M.S. Jelleines: A family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (*Apis mellifera*). *Peptides* 2004, 25, 919–928. [CrossRef] [PubMed]
- Galvão, K.N., M. Frajblat, W.R. Butler, S.B. Brittin, C.L. Guard, and R.O. Gilbert. 2010. Effect of early postpartum ovulation on fertility in dairy cows. *Reprod. Domest. Anim.* 45:e207-211. doi:10.1111/j.1439-0531.2009.01517.x
- Gardenal M (2013). Le miel de Manuka, ce miel qui soigne. *Deliver Ed.* 2013, 130 p.
- Gier HT, Marion GB. 1968. Uterus of the cow after parturition: involutinal changes. *Am J Vet Res*, 29:83- 96.
- Gilbert RO, Schwark WS: Pharmacologic considerations in the management of peripartum conditions in the cow. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 8:29–56, 1992.
- Gilbert RO, Shin ST, Guard CL, Erb HN, Frajblat M (2005). Prevalence of Endometritis and Its Effects on Reproductive Performance of Dairy Cows. *Theriogenology*; 64(9): 1879-88. doi: 10.1016/j.theriogenology.2005.04.022.-
- Goldstone R. J., Popat R., Schuberth H. J., Sandra O., Sheldon I. M., Smith D. G. (2014). Genomic characterisation of an endometrial pathogenic *Escherichia coli* strain reveals the acquisition of genetic elements associated with extra-intestinal pathogenicity. *BMC Genomics* 15:1075. 10.1186/1471-2164-15-1075

- Grohn, Y.T. (1990). Epidemiology of reproductive disorders in dairy cattle. *Preventive Veterinary Medicine*. 8: 25-39.
- , Georgios Gorasa and Sofia Gounari. Legislation of honey criteria and standards. *Journal of Apicultural Research*, 2018 Vol. 57, No. 1, 88–96,
- Gustafson BK, Ott RS: Current trends in the treatment of genital infections in large animals. *Compend Contin Educ Pract Vet* 3:S147–S151, 1981.
- Gustafsson BK: Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the uterus in large animals. *JAVMA* 185:1194– 1198, 1984
- H. Maghsoudi, F. Salehi, M.K. Khosrowshahi, M. Baghaei, M. Nasirzadeh, R. Shams, Comparison between topical honey and mafenide acetate in treatment of burn wounds, *Ann. Burns Fire Disasters* 24 (3) (2011) 132–137
- H.A.S, INSERM, ANSES, ANSM (2021). Antibiorésistance De la recherche à l'action, tous mobilisés pour lutter contre l'antibiorésistance. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/dossier\\_de\\_presse\\_antibiorésistance.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/dossier_de_presse_antibiorésistance.pdf)
- Henriques AF, Jenkins AR, Burton NF et al. The intracellular effects of manuka honey on *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29(1): 45-50. 4.
- Hernández, O.M., Fraga, J.M.G., Jiménez, A.I., Jiménez, F., and Arias, J.J. 2005. Characterization of honey from the Canary Islands: Determination of the mineral content by atomic absorption spectrophotometry. *Food Chem* 93:449– 458.
- Hughes, J.P., Couto, M.A., 1988. Endometritis in the mare. In: *Proceedings of the 11th International Congress on Animal Reproduction and AI*, Vol. 5. Dublin, pp. 91–99
- Hussain, A.M., Daniel, R.C.W., 1992. Effects of intrauterine infusion of *Escherichia coli* endotoxin in normal cows and in cows with endometritis induced by experimental infection with *Streptococcus agalactia*. *Theriogenology* 37, 791–810.
- Iain Martin Sheldon, Sian E Owens (2017). Postpartum uterine infection and endometritis in dairy cattle. *Proceedings of the 33rd Annual Scientific Meeting of the European Embryo Transfer Association (AETE)*; Bath, United Kingdom, September 8th and 9th, 2017.
- INSERM (2017). Résistance aux antibiotiques. Un phénomène massif et préoccupant. <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/> Consulté le 04/03/2023
- Irish J, Blair S, Carter DA. The antibacterial activity of honey derived from Australian flora. *PLoS ONE*. 2011; 6(3): 1-9
- Irlande, 2010 Le miel et ses propriétés thérapeutiques : utilisation dans les plaies cutanées. In Sarah Koechler. *Le miel dans la cicatrisation des plaies : un nouveau médicament ?*. *Sciences pharmaceutiques*. 2015. hal-01733645
- Jayappa H, Loken KI: Effect of antimicrobial agents and corticosteroids on bovine polymorphonuclear leukocyte chemotaxis. *Am J Vet Res* 44:2155–2159, 1983.
- Jeffrey A.E. Echazaretta M. (1996) Medical uses of honey *Rev Biomed* 7.pp:43- 49.
- Jenkins R.E., Cooper R. Synergy between oxacillin and manuka honey Sensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin. *J. Antimicrob. Chemother.*

2012;67:1405–1407.

-Jenkins RE, Cooper R (2012). Synergy between oxacillin and manuka honey sensitizes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to oxacillin. *J Antimicrob Chemother.* 67 (6): 1405-1407.

-Juraj Majtan, Pawan Kuma, Tomas Majtan, Andrew F. Walls and Jaroslav Klauudin (2009). Effect of honey and its major royal jelly protein 1 on cytokine and MMP-9 mRNA transcripts in human keratinocytes. *Experimental Dermatology*, 19, e73–e79

-Karabagias, I.K., Badeka, A., Kontakos, S., Karabournioti, S., & Kontominas,

-Khiati B, Bacha S, Ahmed M, Aissat S, Meslem A and Djebli N (2013). Wound Care with Euphorbia Honey after Nucleation: A Case Report. *Clin Microbiol.* 2:6

-Kilty SJ, Duval M, Chan FT et al. Methylglyoxal: (active agent of manuka honey) in vitro activity against bacterial biofilms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011; 1(5): 348 - 350

- Kimura, K., J.P. Goff, P. Canning, C. Wang, and J.A. Roth. 2014. Effect of recombinant bovine granulocyte colony-stimulating factor covalently bound to polyethylene glycol injection on neutrophil number and function in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97:4842-4851. doi:10.3168/jds.2013-7242

- Kumar A, Katiyar R, Ahmad SF, Balamurugan B, Deepak D and J.K. Prasad JK Current Treatment Aspects of Bovine Reproductive Disorders *Theriogenology Insight:* 8(3): 101-109.

-Kwakman PHS and Zaat SAJ (2012). Antibacterial Components of Honey: Critical review. *IUBMB Life.* 64(1): 48–55.

-Kwakman PHS, Te Velde AA, de Boer L, Speijer D, Vandenbroucke-Grauls, CMJE et al. (2010). How honey kills bacteria. *FASEB J.* 24: 2576–2582.

-Laïd Boukraa, Hama Benbarek and Saâd Aissat (2007). Synergistic Action of Starch and Honey Against *Pseudomonas aeruginosa* in Correlation with Diastase Number. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 14(2), 180-184.

- Laure Deguillaume. L'inflammation génitale post-partum de la vache. *Médecine vétérinaire et santé animale.* AgroParisTech, 2010. Français. ffnNT : 2010AGPT0081ff. ffpastel-00591104v2f

- Lay-flurrie K. Honey in wound care: Effects, clinical application and patient benefit. *Br J Nurs.* 2008;17:S30, S32–6.

-Levy SB and Marshall B (2004). Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat. Med.* 10:S122–S129.

-Lusby PE, Combes AL, Wilkinson JM (2002) Honey: a potential agent for woundhealing? *J WOCN* 29:296–300

M.G. (2014). Characterisation and classification of Greek pine honeys according to their geographical origin based on volatiles, physicochemical parameters and chemometrics. *Food Chemistry*, 146, 548–557. DOI: 10.1016/j. foodchem.2013.09.105.

-Maddocks S.E., Jenkins R.E. Honey: A sweet solution to the growing problem of antimicrobial resistance? *Future Microbiol.* 2013;8:1419–1429. doi: 10.2217/fmb.13.105.

- Majtan J (2014) Honey: An immunomodulator in wound healing. *Wound Rep Reg*; 22 187–192.
- Manyi-Loh CE, Clarke AM, Ndip RN. Identification of volatile compounds in solvent extracts of honeys produced in South Africa. *Afr J Agric Res*. 2011;6:4327–34.
- Marcet M (2017). La cicatrisation des brûlures par le miel. Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Bordeaux Collège Sciences de la Santé U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques
- Marcet M (2017). La cicatrisation des brûlures par le miel. Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Bordeaux Collège Sciences de la Santé U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques
- Martinotti S , Laforenza U , Patrone M , Moccia M and Ranzato E (2019).. Honey-Mediated Wound Healing: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Entry through AQP3 Determines Extracellular Ca<sup>2+</sup> Influx. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 764.
- Martinotti, S.; Ranzato, E (2014). Cellular and Molecular Mechanisms of Honey Wound Healing; Nova Publishers Inc.:Hauppauge, NY, USA, 2014; ISBN 978-1- 63117-253-3.
- Masera J, Gustafsson BK, Afiefy MM, et al: Disposition of oxytetracycline in the bovine genital tract: Systemic vs intrauterine administration. *JAVMA* 176:1099–1102, 1980.
- Mato, I., Huidobro, J.F., Sánchez, M.P., Muniategui, S., Fernández-Muiño, M.A., & Sancho, M.T. (1998). Enzymatic determination of L-malic acid in honey. *Food Chemistry*, 62(4), 503–508. DOI: 10.1016/S0308-8146(97)00166-0
- McLaughlin C. L., Stanisiewski E., Lucas M. J., Cornell C. P., Watkins J., Bryson L., et al. (2012). Evaluation of two doses of ceftiofur crystalline free acid sterile suspension for treatment of metritis in lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 95 4363–4371. 10.3168/jds.2011-5111
- Mehdi. S .(2008). La fréquence des bactéries multi résistantes à l'hôpital Hassan ii de Settat. THESE.[en ligne] .Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie. Rabat : Université Mohammed V Faculté de Médecine et de Pharmacie
- Minden-Birkenmaier BA, Bowlin GL. Honey-based templates in wound healing and tissue engineering. *Bioeng (Basel)*. 2018;5(2):46.
- Miyagawa M, Fukuda M, Hirono Y, Minoru Takeuchi et al (2010). Effect of Jungle honey on the chemotactic activity of neutrophils *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science* 2(4):149-154.
- Molan P, Rhodes T. Honey: a biologic wound dressing. *Wounds*. 2015;27(6):141–51.
- Molan PC. (2001) Potential of honey in the treatment of wounds and burns. *Am J Clin Dermatol.* ; 2: 1, 13–19.
- Molan PC. (2001) Potential of honey in the treatment of wounds and burns. *Am J Clin Dermatol.* ; 2: 1, 13–19.
- Nadine A. Vogt\*, Ellen Vriezen, Andrea Nwosu and Jan M. Sargeant (2021). A Scoping Review of the Evidence for the Medicinal Use of Natural Honey in Animals. *Frontiers in Veterinary Science* .January 2021 | Volume 7 | Article 618301

- Nakahara T, Domeki I, Inui S, et al: Effects of intrauterine infusion of iodine solution on the estrous cycle of the cow. *Jpn J Anim Reprod* 13:57, 1967.
- Okano A, Tomizuka T. 1987. Ultrasonic observation of postpartum uterine involution in the cow. *Theriogenology*, 27:369-376.
- Paisley LG, Mickelsen WD, Anderson PB: Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows: A review. *Theriogenology* 25:353–381, 1986.
- Pasupuleti VR, Sannugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, propolis, and royal Jelly: a comprehensive review of their biological actions and health benefits. *Oxid Med Cell Longev*. (2017) 2017:1259510. doi: 10.1155/2017/1259510
- Perez RA, Iglesias MT, Pueyo E, Gonzalez M, De Lorenzo C (2007). Amino acid composition and antioxidant capacity of Spanish honeys. *Journal of agricultural and food chemistry*.55 (2): 360-365.
- Peyrou, M.. *Antibiorésistance des souches bactériennes d'origine équine : étude bibliographique et exemple de l'hôpital vétérinaire de St-Hyacinthe*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2001, 62 p.
- Poli, J.-P, Guinoiseau, E, Luciani, A, Yang, Y, Battesti, M.-J, Paolini, J, Costa, J, Quilichini, Y, Berti, L, Lorenzi, V. (2018)Key role of hydrogen peroxide in antimicrobial activity of spring, Honeydew maquis and chestnut grove Corsican honeys on *Pseudomonas aeruginosa* DNA. *Lett. Appl. Microbiol*. 66, 427–433.
- R. H. Bondurant, *J ANIM SCI*, 1999, 77, 101.
- Raj PA, Dentino AR. Current status of defensins and their role in innate and adaptive immunity. *FEMS Microbiol Lett* 2002;206:9–18.
- Ramli NZ, Chin KY, Zarkasi KA, Ahmad F. A review on the protective effects of honey against metabolic syndrome. *Nutrients*. (2018) 10:1009. doi: 10.3390/nu10081009
- Ranzato, E.; Martinotti, S.; Burlando, B (2012). Epithelial mesenchymal transition traits in honey-driven keratinocyte wound healing: Comparison among different honeys. *Wound Repair Regen*. 20, 778–785
- Reza Yaghoobi , Afshin Kazerouni , Ory kazerouni. Evidence for Clinical Use of Honey in Wound Healing as an Anti-bacterial, Anti-inflammatory Anti-oxidant and Anti-viral Agent: A Review. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2013 August; 8(3):100-4.
- Righter HF, Mercer HD, Kline DA, et al: Absorption of antibacterial agents by the bovine involuting uterus. *Can Vet J* 16:10–15, 1975.
- Risco CA, Drost M, Thatcher WW, Savio J, Thatcher MJ. 1994. Effects of calving-related disorders on prostaglandin, calcium, ovarian activity and uterine involution in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, 42:183-203.
- Roberta Angioi , Aoife Morrin and Blánaid White The Rediscovery of Honey for Skin Repair: Recent Advances in Mechanisms for Honey-Mediated Wound Healing and Scaffolded Application Techniques. *Appl. Sci*. 2021, 11, 5192.

- Rossant A (2011) Le miel : un composé complexe aux propriétés surprenantes. These pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Limoges Faculté de Pharmacie\*
- Rossiter, K., Cooper, Alan, Voegeli, D. and Lwaleed, B. (2010) Honey promotes angiogenic activity in the rat aortic ring assay. *Journal of Wound Care*, 19 (10). p. 440.
- S. McDougall, H. Hussein, D. Aberdein, K. Buckle, J. Roche, C. Burke, M. Mitchell, S. Meier, *Theriogenology*, 2011, 76, 229.
- S. Westermann, M. Drillich, T. B. Kaufmann, L. V. Madoz, W. Heuwieser, *Theriogenology*, 2010, 74, 1248.
- Saeed Samarghandian, Tahereh Farkhondeh, and Fariborz Samin (2017) Honey and Health: A Review of Recent Clinical Research. *Pharmacognosy Res.* 2017 Apr-Jun; 9(2): 121–127.
- Santos, T. M., L. S. Caixeta, V. S. Machado, A. K. Rauf, R. O. Gilbert et R. C. Bicalho. 2010a . Antimicrobial resistance and presence of virulence factor genes in *Arcanobacterium pyogenes* isolated from the uterus of postpartum dairy cows. *Vet.; Microbiol.* 145(1- 2):84-89.
- Santos, T.M.A., Gilbert, R.O., Caixeta, L.S., Machado, V.S., Teixeira, L.M., Bicalho, R.C., 2010b. Susceptibility of *Escherichia coli* isolated from uteri of postpartum dairy cows to antibiotic and environmental bacteriophages. Part II: in vitro antimicrobial activity evaluation of a bacteriophage cocktail and several antibiotics. *J. Dairy Sci.* 93, 105–114
- Sarah Koechler. Le miel dans la cicatrisation des plaies : un nouveau médicament ? . *Sciences pharmaceutiques*. 2015. hal-01733645
- Savio JD, Boland MP, Hynes N, Roche JF. 1990. Resumption of follicular activity in the early postpartum period of dairy cows. *J Reprod Fertil*, 88:569- 579.
- Selsted ME, Ouellette AJ, 2005: Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immun* 6, 551–557.
- Sevgi Kolayli, Oktay Yildiz, Hüseyin Sahin, and Rezzan Iyazicioglu chapitre 3 Biochemistry and Physicochemical Properties of Honey Traditional Herbal Medicines for Modern Times Honey in Traditional and Modern Medicine . CRC Press Taylor & Francis Group
- Sheldon IM, Noakes DE, Dobson H. 2000. The influence of ovarian activity and uterine involution determined by ultrasonography on subsequent reproductive performance. *Theriogenology*, 54:409-419.
- Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Dobson H. 2003. The effect of intrauterine administration of estradiol on postpartum uterine involution in cattle. *Theriogenology*, 59:1357-1371.
- Sheldon IM, Owens SE. (2017) Postpartum uterine infection and endometritis in dairy cattle *Anim. Reprod.*, v.14, n.3, p.622-629. <http://dx.doi.org/10.21451/1984-3143-AR1006>.
- Sheldon IM. 2004. The postpartum uterus. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 20:569-591.
- Sheldon, I.M., Gregory, S. and Robert O. (2006). Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*. 65: 1516-1530.

- Singh B, Gupta HP, Shiv Prasad S and Singh GK. (2018) Effect of Uterine Defense Modulation on Recovery and Conception Rate in Endometritic Repeat Breeding Crossbred Cows. *Int.J.Curr.Microbiol.App. Sci Special Issue-7*: 105-116.
- Stagg K, Diskin MG, Sreenan JM, Roche JF. 1995. Follicular development in long-term anoestrous suckler beef cows fed two levels of energy postpartum. *Anim Reprod Sci*, 38:49-61.
- Stewart J, McGrane O, Wedmore I. Wound Care in the Wilderness: Is there evidence for honey?
- Talukdar D, Chaudhuri BS, Ray M et al. Critical evaluation of toxic versus beneficial effects of methylglyoxal. *Biochemistry*. 2009; 74(10): 1059-1069.
- Targowski, S.P., 1984. Immunologically induced uterine inflammation. In: Proceedings of the 10th International Congress on Animal Reproduction and AI.Urbana, Champaign, VI, pp. 473–475.
- Tian W, Noakes DE. 1991. Plasma 3 methyl-histidine concentrations and uterine involution in the post partum cow. *Vet Rec*, 128:109-110.
- Tonks A, Cooper RA, Price AJ, Molan PC, Jones KP. (2001) Stimulation of TNF- alpha Release in Monocytes by Honey Cytokine.; 14(4):240-2.
- Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. (2003). Honey Stimulates Inflammatory Cytokine Production From Monocytes. *Cytokine*.; 21(5): 242-7.
- Vandeplassche M, Bouters R: Puerperal metritis in the bovine. *Proc 8th Int Congr Anim Reprod Artif Insem*: 660–661, 1976.
- Vetsuisse-facultät (2022). Utilisation prudente des antibiotiques: Bovins, Porcs, Petits Ruminants et Camélidés du Nouveau Monde Guide thérapeutique pour les vétérinaires. Élaboré par la faculté Vetsuisse, en collaboration avec la Société des Vétérinaires Suisses (SVS), sous la coordination de l'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV). <file:///C:/Users/pc/Downloads/therapieleitfaden-fr.pdf>. Consulté le 04/03/2023
- Wagner WC, Hansel W. 1969. Reproductive physiology of the post partum cow. I. Clinical histological findings. *J Reprod Fertil*, 18:493-500.
- Walsh C (2003). Antibiotics: Actions, Origins, Resistance. American Society for Microbiology (ASM) Press, Washington, DC.
- Weiss K (2002)La résistance bactérienne la nouvelle guerre froide. *Le Médecin du Québec*, volume 37, numéro 3,
- Whitacre MD: Intrauterine infusion in the postpartum dairy cow. *Vet Med* 87:376–381, 1992.
- White J W Jr (1992). Honey. In *The Hive and the Honeybee*; Graham,J. M., Ed.; Dadant & Sons:Hamilton, IL: p 869–925.
- White, J.W., 1978. Honey. *Advances in Food Research*, 24, 287–374.
- Wilderness Environ Med. 2014; 25(1): 103-110.

- Williamson, P., Manyua, R., Martin, R., Penhale, W.J., 1987. Dynamics of the acute uterine response to infection, endotoxin infusion and physical manipulation of the reproductive tract in the mare. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 35, 317–325.
- Wira CR, Grant-Tschudy KS, Crane-Godreau MA, 2005: Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *AmJ Reprod Immunol* 53, 65–76.
- Zerbe H, Schneider N, Leibold W, Wensing T, Kruip TA, Schuberth HJ, 2000: Altered functional and immunophenotypical properties of neutrophilic granulocytes in postpartum cows associated with fatty liver. *Theriogenology* 54, 771–786.
- Zerbe, H., Schuberth, H.J., Hoedemaker, M., Grunert, E., Leibold, W., 1996. A new model system for endometritis: basic concepts and characterisation of phenotypic and functional properties of bovine uterine neutrophils. *Theriogenology* 46, 1339–1356.
- Zine El Abidine K, Bouabdellah B (2018) Diagnosis and Treatment of Endometritis with Intra-Uterine Infusion of a Solution of Honey 70% in Mares. *J Vet Sci Technol* 9: 499.

## ***Annexes***

**Annexe 01 : Résultats de l'anamnèse :**

	Durée de l'infertilité	Vêlage eutocique ou dystocique	Rétentions placentaires	Présences des écoulements purulents	Nombres de saillies
V1	Plus de 3 mois	Eutocique	Non	Oui	3IA
V2	Plus de 2 mois	Eutocique	Non	Non	2IA
V3	Plus de 8 mois	Eutocique	Non	Oui	Plus de 3
V4	- Plus de 8 mois	Eutocique	Non	Oui	Plus de 3 saillies naturelles
V5	plus de 4 mois	Eutocique	Non	Glaire troubles	2 IA
V6	Plus de 3 mois	Eutocique	Non	Oui	3IA
V7	4 mois	Eutocique	Non	Non	Plus de 3 IA
V8	2 mois	Eutocique	Non	Oui	2 IA
V9	3mois	Eutocique	Non	Non	3IA
V10	9mois	Eutocique	Non	Oui	3IA
V11	1 mois en post-partum	Eutocique	Oui	Oui	1IA

V12	3mois	Eutocique	Non	Non	Plus de 3IA
V13	3mois	Eutocique	Non	Oui	3IA
V14	Plus de 5 mois	eutocique	Non	Oui	3IA
V15	Plus de 5 mois	Eutocique	Non	Oui	Plus de 3
V16	Plus de 5 mois	Eutocique	Non	Oui	Plus de 3
V17	Plus de 5 mois	Eutocique	Non	Oui	Plus de 3
V18	Plus de 3 mois	Eutocique	Non	trouble	3IA
V19	1 mois	Eutocique	Non	Oui	3IA
V20	Plus de 3 mois	Eutocique	Non	Oui	3IA
V21	Plus de 3 mois	Eutocique	Non	trouble	3IA
V22	Plus de 3 mois	Eutocique	Non	Oui	3IA
V23	1 mois	Eutocique	Oui	Oui	3IA
V24	Plus de 3 mois	Eutocique	Non	Oui	3IA
V25	Plus de 3 mois	Eutocique	Non	Non	3IA
V26	Plus de 3 mois	Eutocique	Non	Non	3IA
V27	Plus de	Eutocique	Non	Non	3IA

	3 mois				
V28	Plus de 3 mois	Eutocique	Non	Non	3IA
V29	Plus de 2 mois	Eutocique	Non	Absence	2IA
V30	Plus de 2 mois	Eutocique	Non	Absence	2IA

## Annexe 02 : Résultats de diagnostic échographique et cytologique avant et après traitement (Miel A)

Vache	Anamnèse/examen clinique	Examen échographique/cytologique	24h post-traitement			7 jours post traitement		Dig. Gestation
			Examen Vaginal	Echo	Cyt	Echo	Cyt	
Groupe A : Infusion du miel de jujubier. 1	Plus de 3 mois -Ecoulements purulents vulvaire.	Liquides Hyperéchogènes : 10mm Paroi utérine : 14mm Lymphocytes GR	Éclaircissem entdes écoulements	des traces hyperéchogènes. Paroi utérine:11mm.	PNN ++	- Utérus de chaleur - glaires translucides - Insémination artificielle.	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
V2	Plus de 2 mois	Liquides hyperéchogènes : 14mm Paroi : 7mm	Ecoulements purulents	Liquides hyperéchogènes : 24mm Paroi : 14mm	PNN ++	- Utérus de chaleur - glaires translucides	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
V3	-Infertile plus de 8mois. - Ecoulements purulents vulvaire	Liquides échogènes :5mm Paroi :5mm Lymphocytes +PNN	Ecoulements purulents	Liquides échogènes : 23mm Paroi utérine : 6mm	PNN ++	- Utérus de chaleur	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
V4	-Infertile plus de 8mois. -Ecoulements purulents vulvaire.	Liquides Hyperéchogènes : 7mm Paroi : 8mm Lymphocytes +PNN	Ecoulements purulents	Liquides Hyperéchogènes : 12mm Paroi utérine :12mm	PNN ++	- Utérus de chaleur - glaires translucides - saillie naturelle	Riches en cellules endométriales	Gestation positive
V5	Infertile plus de 4mois PP Inséminée 2 fois sans résultat. En chaleur avec des glaires troubles	Liquides hyperéchogènes : 15mm Paroi : 14mm Lymphocytes +PNN	Ecoulements purulents	Liquide hyperéchogènes : 8mm Paroi utérine : 12mm	PNN ++	- Utérus de chaleur - glaires translucides  - IA	Riches en cellules endométriales	Gestation positive
V6	Plus de 3 mois Ecoulements purulents	Liquides hyperéchogènes : 8mm. Paroi : 8mm	Ecoulements purulents	Liquides hyperéchogènes : 13mm Paroi utérine : 10mm	PNN ++	- Utérus de chaleur - glaires translucides  - IA	Riches en cellules endométriales	Gestation positive
V7	Plus de 4mois en postpartum -Glaires translucides	Liquides Hyperéchogènes : 4mm Paroi : 4mm	Ecoulements purulents	Liquides : 12mm Paroi : 7mm	PNN ++	- Utérus de chaleur - glaires translucides	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
V8	Infertile en 2 post-partum. Ecoulements purulents	Liquides : 5mm Paroi : 3mm	Ecoulements purulents	Liquides : 10mm Paroi : 5mm	PNN ++	- Utérus de chaleur - glaires translucides	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
V9	Plus de 3 mois	Liquides : 12mm Paroi : 5mm	Ecoulements purulents	/	PNN ++	- Utérus de chaleur - glaires translucides	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
v10	Vache infertile 9 mois en post partum. Sécrétions purulentes. IA sans résultats	Liquides : 19mm Paroi : 11mm	Eclaircissem ent des écoulements	Liquides : 9mm Paroi :7mm	PNN+ +	- Utérus de chaleur - glaires translucides	Riches en cellules endométriales	Sans suivi

v11	- rétention placentaire -30jours PP - Sécrétions purulentes	Liquides : 7mm Paroi : 4mm	Écoulements purulents	/	PNN + +	Utérus de chaleur glaires translucides	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
V12	Plus de 3 mois	Liquides hyperéchogènes : 16mm Paroi :4mm	Écoulements purulents	/	PNN + +	- Utérus de chaleur - glaires translucides	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
13	Plus de 3 mois Écoulements purulents -	Liquides hyperéchogènes : 15mm Paroi : 7mm	Eclaircissement des écoulements	Liquides : 8mm Paroi : 5mm	PNN + +	- Utérus de chaleur - glaires translucides	Riches en cellules endométriales	Gestation positive

### Annexe 03 : Résultats de diagnostic échographique et cytologique avant et après traitement (Miel B)

Vache	Anamnèse/examen clinique	Examen échographique/cytologique	24h post-traitement			7 jours post traitement		Dig. Gestation
			Examen Vaginal	Echo	Cyt	Echo	Cyt	
V14	- Infertile plus de 5 mois Abscess sous cutané (flanc gauche) et sous maxillaire. Diarrhées. Ecoulement vulvaire purulent	liquide utérin plus de 3 cm. Paroi utérine : 8 mm. Lymphocytes++	Eclaircissement des écoulements	Réabsorption des liquides (48h après l'infusion)	Ric h e en PNN	Disparition totale des liquides	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
V15	- Infertile plus de 5 mois Ecoulement purulent	Liquides : 2 cm Paroi : 4mm Lymphocytes ++	Eclaircissement des écoulements	Réabsorption des liquides (48h après l'infusion)	Ric he en PNN	Disparition totale des liquides	Riches en cellules endométriales	Gestation positive
V16	- Infertile plus de 5 mois Ecoulement purulent	Liquides plus de 2cm. Lymphocytes++	Eclaircissement des écoulements	Réabsorption des liquides (48h après l'infusion)	Ric h e en PNN	Disparition totale des liquides	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
V17	- Infertile plus de 5 mois Ecoulement purulent	Liquides échogènes plus de 3 cm. Paroi : 4mm Lymphocytes++	Traces de pus	Diminution des liquides utérins	PNN	Disparition totale des liquides	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
V18	Plus 3 mois en PP Raccourcissement du cycle (2 chaleurs dans 2 semaines) Sécrétions troubles A été saillie le même jour	Traces de liquides Paroi : 6mm. Lymphocytes+ PNN	Ecoulements purulents	Diminution des liquides utérins	PNN	- Utérus de chaleur - glaires translucides - saillie naturelle	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
V19	1 mois en post-partum Sécrétions purulentes	Liquides ; 1.5cm Paroi utérine ; 10 mm. Lymphocytes+ PNN	Ecoulements purulents	Diminution des liquides utérins	PNN ++	Disparition des sécrétions purulentes	/	Positif le 21-02-2018
V20	Plus de 3 mois Sécrétions purulentes	Liquides hyperéchogènes 11mm Paroi : 11mm. Lymphocytes+ GR	Ecoulements purulents	Liquides : 3cm	Ric he en PNN et GR	Réab des liquides	Riches en cellules endométriales	Positif 24-12-2017 (27 jours)
V21	Plus de 3 mois Glaires troubles pendant les chaleurs	Liquides : 7mm Paroi : 7mm. Lymphocytes + PNN +GR	Ecoulements purulents	Liquides : 7mm Paroi : 5mm	PNN	Réabsorption des liquides utérins	Riches en cellules endométriales	Gestation après la 2eme IA
V22	Plus de 3 mois Ecoulements purulents.	liquides hyperéchogènes : 6 mm paroi : 3 mm. Lymphocytes + PNN	Ecoulements purulents	Liquides hyperéchogènes ++: 4 mm Paroi : 4mm	PNN	Liquides hyperéchogènes 12mm Paroi : 4mm	PNN	Sans suivi
V23	1 mois en PP Rétention placentaire Ecoulements purulents	Traces des liquides échogènes. Paroi : 3mm Lymphocytes+ PNN	Ecoulements purulents abondants	Diminution des Liquides	PNN	Disparition des liquides utérins	Riches en cellules endométriales	Sans suivi
V 24	Plus de 3 mois Ecoulements purulents	liquides échogènes 5mm paroi : 4mm	Ecoulements purulents	Traces de liquides hyperéchogènes	PNN	Ecoulements purulents avec liquides utérins hyperéchogènes	RQ : elle a présenté une acidose chronique	Sans suivi

V25	Plus de 3 mois Raccourcissement du cycle	Liquides : 1.5cmParoi : 8mm. Lymphocytes+ PNN	Pus	Traces des liquides hyperéchogènes	PNN	Disparition depus	Riches en cellules endométri ales	Sans suivi
V26	Infertile : 4 mois PP	Hyperéchogènes 10mm paroi : 4mm. Lymphocytes+ PNN	Ecoulements purulents	Liquides hyperéchogènes : 18mm Paroi : 5mm	PNN	Liquides hyperéchogène s8mm Paroi : 9mm	PNN	Sans suivi
V27	Infertile après 3 saillies	liquides hyperéchogènes : 7mm paroi : 5mm. Lymphocytes+ PNN	Ecoulements translucides	Liquides hyperéchogènes ++: 6 mm Paroi : 5mm	PNN	Disparition des liquides	Riches en cellules endomét riales	Sans suivi
V28	Infertile Après plusieurs IA	Liquides échogènes : 8mm paroi : 6mm. Lymphocytes+ PNN	Ecoulements purulents	Traces de liquides hyperéchogènes Paroi : 9mm	PNN	Glaire translucides avec Disparition des liquides utérins	Riches en cellules endomét riales	Sans suivi