

Les infections utérines des ruminants

Prof. Ch. Hanzen
Année 2015-2016
Université de Liège
Faculté de Médecine Vétérinaire
Service de Thériogenologie des animaux de production
Courriel : Christian.hanzen@ulg.ac.be
Site : <http://www.therioruminant.ulg.ac.be/index.html>
Publications : <http://orbi.ulg.ac.be/>
Facebook : <https://www.facebook.com/Theriogenologie>

Table des matières

1.	Objectifs	2
1.1.	Objectif général	2
1.2.	Objectifs spécifiques	2
1.2.1.	Objectifs de connaissance	2
1.2.2.	Objectifs de compréhension	3
1.2.3.	Objectifs d'application	3
2.	Introduction	3
3.	Définitions et symptomatologie	5
3.1.	La métrite puerpérale (ou aigüe).....	6
3.2.	L'endométrite clinique	6
3.3.	Le pyomètre.....	7
3.4.	L'endométrite subclinique	8
3.5.	Relations entre infections et cyclicité	8
4.	Méthodes de diagnostic	9
4.1.	L'anamnèse.....	9
4.2.	L'examen général.....	9
4.3.	La palpation rectale	9
4.4.	L'examen vaginal	10
4.4.1.	Méthodes d'examen vaginal	10
4.4.2.	Analyse qualitative des écoulements	11
4.4.3.	Intérêt diagnostique de l'examen vaginal	12
4.5.	L'examen bactériologique	12
4.5.1.	Méthodes de prélèvement	12
4.5.2.	Intérêt diagnostique	13
4.6.	L'examen anatomopathologique.....	14
4.7.	L'examen cytologique	14
4.7.1.	Matériel et méthodes de l'examen cytologique	14
4.7.2.	Discussion et résultats	16
4.8.	L'examen échographique	17
4.9.	Les examens biochimiques.....	19
5.	Etio-pathogénie	19
5.1.	Mécanismes de défense de l'utérus	19
5.1.1.	Les mécanismes de défense innée	20
5.1.2.	Les mécanismes de défense acquise	22

5.2.	Facteurs d'influence.....	22
5.2.1.	La progestérone.....	23
5.2.2.	Les prostaglandines.....	23
5.3.	Les facteurs d'agression : les germes.....	24
5.3.1.	Nature des germes.....	24
5.3.2.	Interprétation des résultats.....	25
5.3.3.	Mécanismes d'effets (.....	27
5.4.	Les facteurs prédisposants.....	28
6.	Conséquences.....	30
7.	Traitements.....	30
7.1.	Les traitements anti-infectieux	31
7.1.1.	Choix de la voie d'administration.....	31
7.1.2.	Choix du moment du traitement.....	32
7.1.3.	Choix de l'agent antimicrobien.....	33
7.1.4.	Résidus dans le lait.....	34
7.1.5.	Essais thérapeutiques (.....	35
7.1.6.	AB enregistrés pour une utilisation intrautérine en Belgique en 2004.....	35
7.2.	Les substances hormonales.....	35
7.2.1.	Les prostaglandines.....	36
7.2.2.	La gonadolibérine.....	39
7.2.3.	Les oestrogènes.....	39
7.2.4.	L'ocytocine.....	40
7.3.	Autres thérapeutiques	40
8.	Pour en savoir plus.....	41
9.	Tableaux.....	43

1. Objectifs

1.1. Objectif général

Le chapitre définit les divers types d'infections utérines ainsi que les avantages et inconvénients de leurs méthodes de diagnostic. Il commente largement les relations existantes entre les mécanismes de défense de l'utérus et les facteurs déterminants et prédisposants des infections utérines. Ces rappels sont indispensables pour comprendre la stratégie des thérapeutiques préventives ou curatives possibles.

1.2. Objectifs spécifiques

1.2.1. Objectifs de connaissance

1. Enoncer les 4 types d'endométrite chez la vache
2. Définir la métrite puerpérale
3. Décrire les caractéristiques cliniques de la métrite puerpérale
4. Définir les 3 degrés de métrite chronique
5. Décrire les caractéristiques de l'endométrite chronique
6. Citer les différentes méthodes de diagnostic des métrites
7. Enoncer des facteurs prédisposants des endométrites
8. Enoncer des facteurs déterminants des endométrites
9. Enoncer les 4 grands groupes de facteurs impliqués dans le mécanisme de défense de l'utérus
10. Enoncer les traitements hormonaux et antiinfectieux potentiels des endométrites

1.2.2. Objectifs de compréhension

1. Comparer les caractéristiques de l'endométrite puerpérale et des endométrites chroniques
2. Comparer les avantages et inconvénients des diverses méthodes de diagnostic des métrites.
3. Interpréter le résultat d'un examen bactériologique d'un prélèvement vaginal ou utérin
4. Expliquer le rôle des facteurs prédisposants responsables de métrites
5. Expliquer le rôle des facteurs déterminants responsables de métrites
6. Expliquer le rôle de deux facteurs de défense de l'utérus.
7. Expliquer les conséquences des métrites sur les performances de reproduction
8. Comparer le traitement local et général des endométrites
9. Expliquer les stratégies curatives de la métrite puerpérale
10. Expliquer les mesures préventives contre la métrite puerpérale
11. Expliquer les stratégies curatives des métrites chroniques
12. Expliquer les mesures préventives contre les métrites chroniques

1.2.3. Objectifs d'application

1. Quantifier la prévalence des endométrites chroniques dans un troupeau.
2. Mettre en pratique le traitement approprié d'une endométrite en tenant compte de l'examen clinique et de l'anamnèse

2. Introduction

Toute affection inflammatoire de l'utérus revêt un double aspect: *médical* d'une part parce qu'elle s'accompagne habituellement de signes cliniques qui en permettent le diagnostic et en rendent donc nécessaire le traitement et *zootechnique* d'autre part parce qu'elle est responsable d'infertilité (diminution du % de gestation en première insémination) et d'infécondité (augmentation de l'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante, augmentation du risque d'anoestrus et de réforme) et entrave donc parfois sérieusement la rentabilité économique de l'exploitation.

Le choix d'une méthode diagnostique n'est pas chose aisée. Il repose sur la triple notion de précocité, de praticabilité et d'exactitude. La notion de précocité est importante car dans le cadre des endométrites, plus tôt en sera posé le diagnostic et plus tôt en sera la mise en place d'un traitement et donc à terme plus grande, risque d'être son efficacité. C'est dans ce contexte que les contrôles d'involution utérine et donc les dépistages des endométrites chroniques notamment prennent toute leur importance dans le cadre des suivis de reproduction. La notion de praticabilité est également essentielle car elle conditionne la mise en place de moyens et donc d'investissements forts différentes. Par ailleurs, le choix des uns et des autres peut également être conditionné par l'expérience plus ou moins grande que leur emploi nécessite. Enfin, la notion d'exactitude est également essentielle car elle conditionne au niveau de l'individu le choix du traitement le plus approprié et au niveau de troupeau autorisera une quantification plus précise de la situation.

Chaque méthode de diagnostic se caractérise par la double notion de sensibilité et de spécificité (Toma *et al.* 2001, Larson 2008). Elles se définissent par rapport à une méthode dite de référence (gold standard). Cette méthode est considérée comme celle offrant le maximum d'exactitude. Il peut s'agir d'un examen clinique ante ou post mortem, l'opinion d'un expert, un résultat de laboratoire ou encore l'effet de la pathologie sur des performances fussent-elles de reproduction. Les notions de sensibilité (Sn) et de spécificité (Sp) correspondent respectivement aux proportions de vrais positifs (gestants ou atteints par une pathologie par exemple) et de vrais négatifs (non gestants ou non atteints par la pathologie) que la méthode est capable d'identifier. Un test est d'autant plus sensible qu'il permet d'identifier les vrais positifs et donc qu'il réduit le nombre de faux négatifs. Il est d'autant plus spécifique qu'il permet de détecter les vrais négatifs et contribue à réduire le nombre de faux positifs.

Le plus souvent sur le terrain, n'importe quel troupeau est constitué d'animaux réellement infectés (ou gestants par exemple) c'est-à-dire de vrais positifs et d'animaux indemnes (ou non-gestants par exemple) c'est-à-dire de faux positifs. Si la réponse est positive, il n'est pas possible de dire si cette

réponse positive correspond à un vrai ou un faux positif. Il est néanmoins possible d'avoir une idée de la probabilité que la réponse positive corresponde bien à un vrai positif. Ce capital confiance accordé au test s'appelle valeur prédictive ou encore degré d'exactitude. Elle est dite positive si elle quantifie le nombre de diagnostic réellement positifs par rapport à l'ensemble des diagnostics positifs. Elle est dite négative si elle quantifie le nombre de diagnostic réellement négatifs par rapport à l'ensemble des diagnostics négatifs (Tableau 1).

Tableau 1: notions de sensibilité, spécificité et degrés d'exactitude

	Atteint	Non atteint
Diagnostic +	a	b
Diagnostic -	c	d

a : nombre de vrais positifs (VP) ; b : nombre de faux positifs (FP)

c : nombre de faux négatifs (FN) ; d : nombre de vrais négatifs (VN)

La sensibilité d'une méthode de diagnostic s'exprime par le rapport entre $a/a+c$.

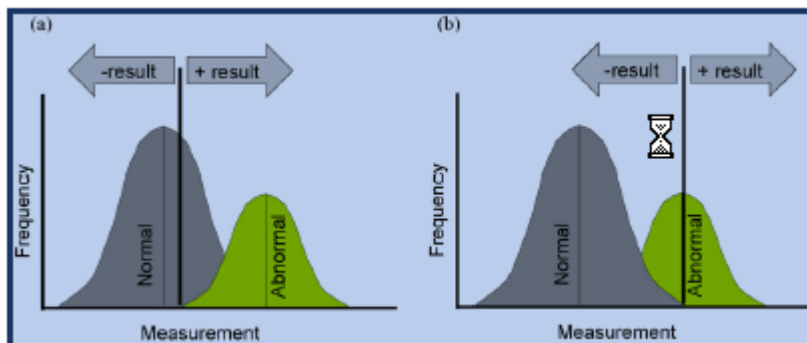
La spécificité d'une méthode de diagnostic s'exprime par le rapport entre $d/c+d$

Valeur prédictive (degré d'exactitude) positive : $a/a+b$

Valeur prédictive (degré d'exactitude) négative : $d/c+d$

Les valeurs prédictives sont influencées par la prévalence de la pathologie dans le troupeau c'est-à-dire par la proportion de cas présents à un moment donné dans une population. Si le nombre d'animaux atteints augmente, la probabilité de détecter des animaux positifs augmente et donc la confiance c'est-à-dire la valeur prédictive positive augmente également mais la valeur prédictive négative diminue. L'inverse est vrai lorsque la prévalence diminue. Au sein d'une population, il n'est pas toujours aisé de déterminer la valeur de la mesure séparant nettement les deux populations atteintes et non atteintes. Ces deux populations se chevauchent (overlapping). Si le point de séparation des deux populations est placé au point de sensibilité maximale (situation (a) de la Figure 1), il y aura peu de faux négatifs mais on risque de diagnostiquer des faux positifs. Si au contraire, le point de séparation des deux populations est placé au point de spécificité maximale (situation (b) de la Figure 1), on aura peu de faux positifs mais on risque d'avoir des faux négatifs. Une situation de compromis doit donc être trouvée en fonction du contexte de diagnostic (situation de dépistage ou de diagnostic, information relative aux tests disponibles ou non).

Figure 1 : seuils de sensibilité et spécificité (Larson 2008).



Nombreuses sont les publications relatives aux infections utérines. Celles-ci constituent en effet l'une des principales pathologies en élevage bovin. La compréhension de leurs facteurs de risque et de celle de leurs effets en suppose un diagnostic aussi exact que possible. Par ailleurs, il semble essentiel dans un contexte économique de plus en plus prégnant de pouvoir assurer à l'éleveur une efficacité maximale des traitements proposés. Enfin, il semble raisonnable dans le contexte d'une démarche basée de plus en plus sur l'evidence based medicine (EBM) de pouvoir s'entendre sur les critères de diagnostic et d'efficacité thérapeutique. Le présent travail se propose d'actualiser définitions et critères symptomatologiques des endométrites eu égard aux nouveaux moyens de diagnostic.

3. Définitions et symptomatologie

Définir l'infection utérine n'est pas chose aisée mais cependant indispensable pour poser un diagnostic aussi exact que possible sur un individu et quantifier l'importance de cette affection au niveau du troupeau. Cette difficulté résulte et notamment du manque d'harmonisation des méthodes et des critères de diagnostic mais aussi du fait que la présence de sécrétions utérines claires au cours de la période d'involution utérine ne traduit pas nécessairement la présence d'un processus pathologique. Il faut donc distinguer l'infection (processus pathologique) de la contamination bactérienne initiale (processus physiologique). L'infection implique l'adhérence d'un germe à la muqueuse, la colonisation voire la pénétration de l'épithélium par ce germe et /ou la libération de toxines conduisant à l'apparition d'une pathologie utérine ou générale rarement mortelle cependant (Sheldon et Dobson 2004). La contamination est pratiquement physiologique et systématique durant la période d'involution utérine. Lors du vêlage en effet, les barrières naturelles (vulve, vagin, col utérin) sont largement inopérantes. Leur distension autorise ainsi la pénétration de bactéries en nombre d'autant plus important que les règles d'hygiène n'auront pas été respectées.

Les infections utérines peuvent se définir selon plusieurs critères tels la localisation histologique, le délai d'apparition, les signes histologiques, les symptômes engendrés et leur gravité ou encore le germe responsable. Le terme de métrite s'emploie pour désigner une atteinte de l'ensemble de la paroi utérine (Lewis 1997, Dumoulin 2004). Celui de périmérite désigne une atteinte plus spécifique de la séreuse et celui de paramérite celle des ligaments suspenseurs (Bondurant 1999, Kennedy et Miller 1993 in Sheldon *et al.* 2006). D'aucuns parlent d'endométrites sensu stricto lorsque les lésions observées ne concernent que l'endomètre et ne s'étendent pas au-delà du *stratum spongiosum*. Elle ne se manifeste que par des signes locaux qui revêtent un caractère chronique le plus souvent associés à la présence d'*Arcanobacterium pyogenes*. Son diagnostic implique un examen anatomopathologique (Miller *et al.* 1980, Leblanc *et al.* 2002, Sheldon *et al.* 2006, McDougall *et al.* 2007).

La prise en considération du délai d'apparition, sans doute il est vrai souvent confondu avec celui du diagnostic permet de distinguer la métrite primaire au cours des trois premières semaines du post-partum, la métrite secondaire entre le 21^{ème} et le 60^{ème} jour suivant le vêlage et la métrite tertiaire après le 2^{ème} mois du post-partum (Dohoo *et al.* 1983). D'autres dans le même contexte distinguent la métrite du post-partum immédiat, intermédiaire et postovulatoire (Olson et Mortimer 1986). D'autres auteurs encore distinguent l'endométrite aiguë se manifestant par des écoulements putrides résultant entre le 5^{ème} et le 14^{ème} jour du post-partum de la présence de germes tels *Arcanobacter pyogenes* ou d'*Escherichia coli* et l'endométrite subaiguë-chronique après le 14^{ème} jour du post-partum (Dohmen *et al.* 1995).

La prise en considération de la gravité des lésions histologiques et des symptômes permet également de distinguer selon Richter trois degrés d'endométrite chronique. L'endométrite du 1^{er} degré est dite catharrale. L'endomètre se caractérise par la présence de foyers inflammatoires periglandulaires et des nodules lymphocytaires. L'endométrite du 2^{ème} degré se traduit par des écoulements muco-purulents et des signes inflammatoires plus importants. Enfin, l'endométrite du 3^{ème} degré se caractérise par des écoulements purulents, des signes de nécrose endométriale et une infiltration leucocytaire très importante.

Enfin, notre souci d'exhaustivité nous impose de citer également les termes d'endométrite puerpérale, d'endométrite clinique et d'endométrite subclinique (Leblanc *et al.* 2002, Kasimanickam *et al.* 2004, Gilbert *et al.* 2005, Sheldon *et al.* 2006). Ainsi l'endométrite puerpérale est une infection de l'utérus au cours des 21 premiers jours du post-partum. Elle se caractérise par une atteinte de l'état général et une sécrétion vaginale d'odeur fétide. L'endométrite clinique apparaît après 21 jours post-partum et ne se traduit pas par des symptômes généraux mais le plus souvent par des écoulements muco-purulents voire purulents. L'endométrite subclinique est une inflammation de l'endomètre sans présence de sécrétions vaginales purulentes.

Ce glossaire relatif aux infections utérines a permis d'identifier pas moins de 15 appellations différentes. Force est de constater la nécessité de proposer une définition consensuelle aussi adaptée

que possible aux conditions pratiques de son diagnostic. Cela est d'autant plus nécessaire que récemment Sheldon a proposé le nouveau concept d'endométrite subclinique (Sheldon *et al.* 2006).

Résumons-nous : en accord avec la majorité des auteurs, nous proposons de distinguer l'endométrite puerpérale (ou aigüe), l'endométrite clinique, le pyomètre et l'endométrite subclinique. Les trois premiers types peuvent se diagnostiquer au moyen des méthodes propédeutiques classiques. La dernière implique le recours à des méthodes complémentaires.

3.1. La métrite puerpérale (ou aigüe)

Elle se définit comme une infection utérine se manifestant au cours des 21 premiers jours du postpartum. Encore appelée lochiomètre, métrite septicémique, métrite toxique, elle fait le plus souvent mais pas nécessairement suite à une rétention placentaire ou à un accouchement dystocique et se traduit habituellement par des symptômes généraux plus ou moins importants tels une perte d'appétit, une diminution de la production laitière, le maintien ou l'augmentation de la température au-dessus de 39.5°C, de l'acétonémie, des arthrites, un état de deshydratation, un déplacement de la caillotte, une infection mammaire...Mais également des symptômes locaux. L'écoulement brunâtre au début, devient nettement purulent blanc jaunâtre, épais et malodorant (sanies) voire couleur lie de vin en cas de métrite gangréneuse. Rarement discret, il attire très vite l'attention de l'éleveur car il souille la région génitale et s'accumule en flaques en arrière de la vache. Le frémus de l'artère utérine persiste le plus souvent jusqu'à l'expulsion du placenta. L'utérus involue lentement, reste distendu pendant plusieurs jours voire semaines.

Sheldon (Defining postpartum uterine diseases and the mechanisms of infection and immunity in the female reproductive tract in cattle. Biol Reprod 2009, 81, 1025-1032) distingue trois degrés de métrite aigüe. Le degré 1 se caractérise par une distension de l'utérus et des écoulements purulents sans que l'animal ne présente de symptômes généraux. La métrite de degré 2 s'accompagne de symptômes généraux : la température est supérieure à 39,5 °C, la production laitière diminue, la vache est abattue. La métrite de degré 3 s'accompagne d'un état de toxémie, comme l'inappétence, les extrémités froides, un état de dépression. Le pronostic est assombri.

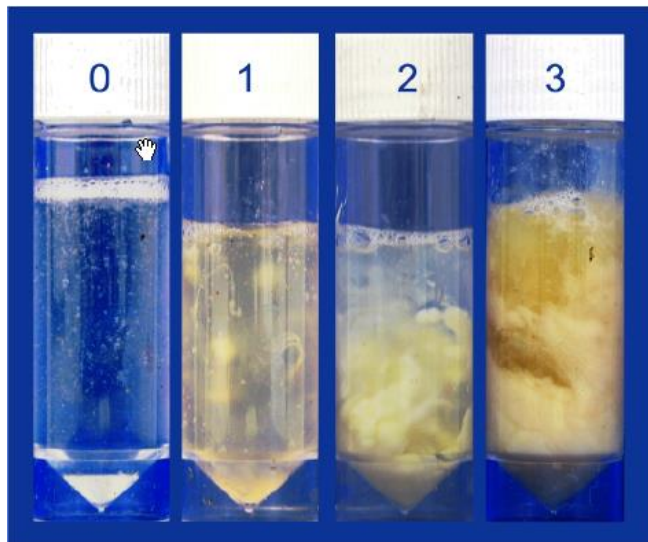
Dans certaines exploitations, les endométrites aiguës revêtent un caractère enzootique ce qui en aggrave nettement le pronostic. La connotation gangréneuse de l'endométrite est plus souvent observée en cas de présence de *Clostridium perfringens*. Ce type d'endométrite se distingue essentiellement par de l'hyperthermie (> 39,5°C), une odeur fétide des écoulements et son délai précoce d'apparition après le vêlage (4 à 21 jours) (Földi *et al.* 2006, Paisley *et al.* 1986, Hussain 1989, Hussain et Daniel 1991, Lewis 1997, Dohmen *et al.* 2000, Sheldon et Dobson 2004, Sheldon *et al.* 2006).

L'endométrite puerpérale peut s'accompagner d'une réduction de la folliculogénèse au cours des 12 premiers jours du post-partum. En effet, le traitement de génisses normalement cyclées au moyen d'endotoxine colibacillaire, ne s'accompagne pas d'une augmentation normale de l'œstradiol en phase préovulatoire. Il se pourrait donc que la libération de cortisol induite par le traitement inhibe la synthèse d'œstradiol et contribue à augmenter la fréquence de follicules kystiques, la libération normale de la LH étant empêchée (Peter *et al.* 1990).

3.2. L'endométrite clinique

Ce type d'infection utérine se caractérise par l'absence habituelle de symptômes généraux (Leblanc *et al.* 2002, Sheldon et Noakes 1998). Elle se détecte au-delà des trois premières semaines du post-partum. L'involution utérine et cervicale est ou non complète. Ce type d'infection s'accompagne d'écoulements purulents, mucopurulents ou de flocons de pus voire de mucus trouble (Figure). L'inflammation se caractérise par un œdème, une congestion de la muqueuse utérine et une importante infiltration leucocytaire. Une corrélation significative a été démontrée entre la grade de l'endométrite clinique et l'identification dans l'écoulement de germes pathogènes (Figure). Sur une coupe anatomopathologique, on peut observer des zones de desquamation avec atteinte dégénérative des zones glandulaires, une infiltration de l'épithélium superficiel, une dilatation ou une hypoplasie des glandes et de la fibrose périglandulaire. Ce type d'infection fait ou non suite à une endométrite puerpérale.

Figure Classification des endométrites cliniques (Sheldon et al. 2009).

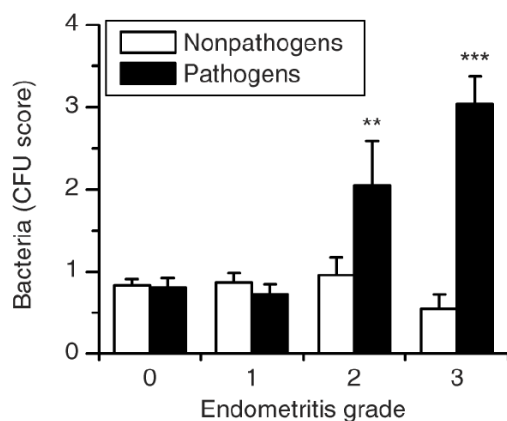


Grade 1 : flocons de pus,

Grade 2 : écoulement muco-purulent (moins de 50 % de pus dans l'écoulement),

Grade 3 : écoulement renfermant > 50 % de pus

Figure : relation entre le degré d'endométrite clinique et la présence de germes pathogènes (Sheldon et al. 2009)



L'absence de manifestations générales implique pour le diagnostic le recours à des méthodes telles la palpation manuelle du tractus génital (Studer et Morrow 1978), l'examen vaginal (LeBlanc *et al.* 2002, Miller *et al.* 1980), l'examen bactériologique d'un prélèvement utérin (Bretzlaff 1987), l'examen anatomopathologique d'une biopsie utérine (Bonnett *et al.* 1991a, 1991b, 1991c) ou l'examen cytologique d'un prélèvement utérin (Gilbert *et al.* 1998).

L'impact possible des endométrites cliniques sur le risque d'apparition de kystes ovariens a été observé dans la cadre d'une étude épidémiologique (Grohn *et al.* 1990). De même, la présence de lésions endométriales d'origine bactérienne (Peter *et al.* 1990) peut également être responsable d'un raccourcissement du cycle, phénomène imputé à une libération prématurée de prostaglandines au cours du cycle (Peter et Bosu 1987) sous l'effet des endotoxines bactériennes (Biberstein 1990). Cette synthèse de prostaglandines peut également entraîner une dépression temporaire de la synthèse de progestérone suffisante pour induire dans certains cas une mortalité embryonnaire précoce ou tardive voire un avortement.

3.3. Le pyomètre

Le pyomètre correspond à l'accumulation de pus dans la cavité utérine. Cette accumulation est le

plus souvent associée à un corps jaune fonctionnel et à une fermeture complète ou partielle du col utérin. Elle apparaît habituellement après la première ovulation. L'utérus est distendu et le devient progressivement plus de façon uni ou bilatérale. L'écoulement purulent est plus ou moins permanent selon le degré d'ouverture du col. L'animal présente de l'anœstrus. L'épithélium et les glandes sont fibrosées. Dans de plus rares cas, le pyomètre peut s'accompagner de répercussions sur l'état général (amaigrissement, péritonite...) (Roberts 1986, Noakes *et al.* 1990, Foldi *et al.* 2006, Ott et Gustafsson 1981, Bondurant 1999, Sheldon et Dobson 2004, Sheldon *et al.* 2006).

En l'absence presque totale de cellules endométriales, la synthèse de prostaglandines n'est plus possible, l'animal présente alors de l'anœstrus résultant de la persistance du corps jaune. Le mécanisme exact de cette observation reste néanmoins à démontrer. En effet la concentration utérine en prostaglandines de type F ou E et plasmatique en métabolites des prostaglandines de vaches atteintes de pyomètre est plus élevée que chez des vaches normales (Manns *et al.* 1985). Il se pourrait donc que le transport normal de la PGF2 lutéolytique soit modifier ou que l'action de la PGE lutéotrophique soit excessive.

3.4. L'endométrite subclinique

L'endométrite subclinique se traduit par la présence d'un état inflammatoire de l'endomètre en l'absence de sécrétions anormales dans le vagin. Elle apparaît après l'involution histologique complète de l'utérus. Elle se traduit par une quantité minimale voire une absence d'exsudat dans la cavité utérine. L'état inflammatoire de l'endomètre n'est pas macroscopiquement décelable. Il implique le recours à un examen complémentaire visant à déterminer la quantité de neutrophiles dans la cavité utérine. Le pourcentage de neutrophiles serait supérieur respectivement à 18 %, 10 %, 8 % et 5 % selon que les prélèvements utérins ont été réalisés 21 à 33, 34 à 47, 28 à 41 ou 40 à 60 jours post-partum. Ce type d'infection se traduit par une diminution des performances de reproduction des vaches (Sheldon *et al.* 2006, Kasamanickam *et al.* 2004, Gilbert *et al.* 2005, Foldi *et al.* 2006, Parlevliet *et al.* 2006). En l'absence de traitement, la présence d'une endométrite identifiée entre le 28^{ème} et le 40^{ème} jour du post-partum sur base d'un examen cytologique au moyen d'une cytobrosse, se traduit par une augmentation de 25 jours de l'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante, la période d'attente étant comparable. Elle s'accompagne d'une diminution de 17,9 % du taux de gestation (Barlund *et al.* 2008).

3.5. Relations entre infections et cyclicité

Les relations entre les infections utérines et l'activité ovarienne ont fait l'objet de diverses études. L'endométrite puerpérale peut entraîner une réduction de la folliculogénèse au cours des 12 premiers jours du post-partum. Le traitement de génisses normalement cyclées au moyen d'endotoxine colibacillaire, ne s'accompagne pas d'une augmentation normale de l'œstradiol en phase préovulatoire. Les auteurs supposent que la libération de cortisol induite par le traitement inhibe la synthèse d'œstradiol et contribue à augmenter la fréquence de follicules kystiques, la libération normale de la LH étant empêchée (Peter *et al.* 1990). Semblable relation positive entre endométrites chroniques et kystes ovariens a également été observée dans le cadre d'une étude épidémiologique (Grohn *et al.* 1990).

La présence de lésions endométriales d'origine bactérienne (Peter *et al.* 1990a) peut également être responsable d'un raccourcissement du cycle, phénomène imputée à une libération prématurée de prostaglandines au cours du cycle (Peter et Bosu 1987) sous l'effet des endotoxines bactériennes (Biberstein 1990). Cette synthèse de prostaglandines peut également entraîner une dépression temporaire de la synthèse de progestérone suffisante pour induire dans certains cas une mortalité embryonnaire précoce ou tardive voire un avortement.

A l'inverse, dans les cas graves c'est-à-dire s'accompagnant d'une absence presque totale de cellules endométriales, la synthèse de prostaglandines n'est plus possible, l'animal présente alors de l'anœstrus résultant de la persistance du corps jaune. Le mécanisme exact de ce mécanisme reste néanmoins à démontrer. En effet la concentration utérine en prostaglandines de type F ou E et plasmatique en métabolites des prostaglandines de vaches atteintes de pyomètre est plus élevée que chez des vaches normales (Manns *et al.* 1985). Il se pourrait donc que le transport normal de la PGF2 lutéolytique soit modifier ou que l'action de la PGE lutéotrophique soit excessive.

4. Méthodes de diagnostic

4.1. L'anamnèse

L'identification des commémoratifs cliniques connus pour favoriser l'apparition d'une endométrite (date du vêlage, numéro de lactation, type de vêlage, gémellité, cétose, fièvre vitulaire, nature des complications du vêlage telles la rétention placentaire, l'endométrite puerpérale, la gémellité) permet d'identifier les animaux à risque. Spécifique (90 %), la méthode est cependant peu sensible (37 %) et a donc une faible valeur diagnostique (Leblanc *et al.* 2002). Néanmoins, il est intéressant de les prendre en compte dans le cadre des protocoles expérimentaux relatifs au post-partum (Opsomer *et al.* 2000, Leblanc *et al.* 2002, Kasimanickam *et al.* 2005).

4.2. L'examen général

Au nombre des paramètres classiques de l'examen général (fréquences respiratoire et cardiaque, examen des muqueuses, évaluation du comportement, appétit, présence de boiteries, santé mammaire, état corporel, présence d'écoulements anormaux ...) (Urton *et al.* 2005, Huzzey *et al.* 2006), la prise de la température corporelle semblerait revêtir un intérêt particulier (Scott *et al.* 2006). En effet, la présence de fièvre dans les deux semaines qui suivent le vêlage peut faire suite à une infection intra-utérine mais ne constitue pas un indicateur suffisant de cette dernière en l'absence d'autres signes cliniques. L'enregistrement des températures pendant 10 jours consécutifs après le vêlage n'a pas permis de mettre en évidence une association entre la présence de fièvre (température >39.7°C) et la charge bactérienne intra-utérine, ou la présence de pathogènes spécifiques, excepté peut-être *Prevotella spp.* (Sledon *et al.* 2004). De même, en présence de sécrétions utérines caractéristiques d'une métrite aigue, la présence de fièvre n'est pas un élément fréquent. Lors d'enquêtes terrain (Carlos de Sa Intervet communication personnelle 2004), sur des vaches avec endométrite aiguë, seules 12% des vaches (n=206) présentant des signes cliniques (pertes liquides sanieuses et malodorantes) avaient une température supérieure ou égale à 39.5°C. D'un suivi de la température corporelle de 1042 vaches laitières durant le post-partum mis en place pour identifier les animaux à problèmes, il résulte les recommandations suivantes (1) prise de température journalière pendant au moins 7 jours, (2) en cas de dépassement du seuil de 39.1°C par une primipare ou une multipare, faire procéder à l'examen clinique de l'animal, (3) ne recourir à une antibiothérapie systématique que si une hyperthermie supérieure à 39,4°C voire 39,7°C est observée pendant deux jours consécutifs (Kristula *et al.* 2001).

4.3. La palpation rectale

Economique d'emploi, la palpation rectale est une des méthodes les plus utilisées en pratique. Néanmoins sa capacité diagnostique est étroitement liée à son usage régulier (Lewis 1997). Etant donné les variations individuelles liées à l'involution utérine, la détermination précise de la taille, symétrie et consistance des cornes utérines, paramètres classiquement identifiés lors de la palpation du tractus génital n'est pas chose aisée. En ce qui concerne le diamètre des cornes, nous avons pour habitude de distinguer trois classes de diamètre distinguées (< 5 cm, 5 à 10 cm et > 10 cm). En ce qui concerne la consistance des cornes, nous distinguons une consistance, flaccide, ferme et tonique. La consistance des cornes peut dépendre de la présence ou non d'un contenu liquidien, d'un état inflammatoire mais bien entendu également de la présence de l'une ou l'autre structure ovarienne normale ou pathologique. Ainsi, en cas de pyomètre l'utérus est distendu et un corps jaune serait palpé dans 96 % des cas (Fazeli *et al.* 1980, Jackson 1977). La palpation des cornes utérines offre l'avantage outre de sa capacité à, juger de l'involution anatomique de l'utérus, de pouvoir induire l'apparition d'un écoulement vaginal voire vulvaire un écoulement. Certains auteurs ont décrit une consistance tubulaire palpable ou la paroi interne de la corne serait identifiable par palpation : ils parlent de lumière utérine palpable (Stevens *et al.* 1995).

La palpation manuelle des cornes utérines en vue d'évaluer leur diamètre ou leur consistance n'est pas suffisante pour poser avec certitude un diagnostic d'endométrite chronique (Foldi *et al.* 2006,

Sheldon *et al.* 2006). Cette méthode manque d'exactitude quand il s'agit d'identifier les vaches présentant de l'infertilité due à une endométrite (Miller *et al.* 1980, Kristula et Bartholomew 1998). Très pratique au demeurant, elle s'avère la moins sensible et la moins spécifique des méthodes possibles (Bretzlaff 1987, Gilbert 1992, Youngquist et Shore 1997, Deguillaume 2007). Ainsi, la corrélation entre le diamètre des cornes utérines et l'identification bactériologique serait comprise entre 0,17 pour la corne gauche et 0,22 pour la corne droite (Studer et Morrow 1978). De même, sur la base de 157 diagnostics d'endométrite chronique posés par palpation manuelle, un isolement bactérien n'a été posé que dans 22 % des cas dans le liquide de lavage utérin (Youngquist et Shore 1997).

Référence faite au statut de gestation identifié à 120 jours post-partum, il s'avère que le diagnostic manuel d'une endométrite sur base d'un col de diamètre supérieur à 7,5 cm ou d'une augmentation du diamètre des cornes déterminés respectivement 20 à 33 jours et 26 à 40 jours post-partum, est une méthode peu sensible (0,17 à 0,21) mais très spécifique (0,88 à 1). Deguillaume dans une étude plus récente arrive aux mêmes conclusions (Deguillaume 2007). Son association à la vaginoscopie ne contribue pas à améliorer les résultats (Leblanc *et al.* 2002, Bonnett *et al.* 1993).

D'autres auteurs ont proposé d'autres méthodes de caractérisation des infections utérines. Deux publications ont fait état d'évaluations plus précises. Ainsi, Scholten *et al.* (1991) caractérisent l'endométrite aiguë par la présence de l'un ou de plusieurs symptômes généraux suivants : température rectale > 39.5°C, fréquence cardiaque > 90 / min, contractions du rumen < 5/5' et diminution d'appétit. Par ailleurs, ces auteurs définissent un score utérin (0 à 4) en se basant sur la présence (1) ou l'absence (0) des 4 symptômes locaux suivants : taille de l'utérus (normal ou anormal), consistance utérine (normale ou augmentée), absence d'air ou de gaz, présence ou absence d'un écoulement anormal. En cas d'endométrite chronique, Murray *et al.* (1990) combine l'évaluation de l'état corporel (bon : 0, faible : 1), la présence et la nature d'un écoulement vaginal (malodorant : 3, sans odeur : 0, sanguinolent : 3, purulent : 2, floconneux : 1) et la taille et la position du tractus génital (élargi, à paroi épaisse, plongeant dans la cavité abdominale ou non palpable : 3, large, épaissi mais palpable : 2, présent entièrement dans la cavité pelvienne avec une légère asymétrie des cornes : 0). Selon la valeur du score ainsi établi, trois catégories sont distinguées : endométrite sévère (7 à 10), moyenne (3 à 6) ou légère (0 à 2). Ce genre d'évaluations contribuerait à réduire la part de subjectivité du diagnostic et faciliterait la comparaison entre animaux ou entre examens chez le même animal.

4.4. L'examen vaginal

Cet examen est complémentaire à l'inspection visuelle de la région vulvaire et à la palpation manuelle du tractus génital qu'il doit par ailleurs suivre et non pas précéder, cette palpation étant de nature à extérioriser un éventuel contenu anormal.

4.4.1. Méthodes d'examen vaginal

Classiquement, l'examen vaginal sera réalisé au moyen d'un spéculum en plastique ou en carton en cas d'usage unique ou d'un vaginoscope constitué de deux ou trois valves en métal. Il conviendra d'utiliser un spéculum de longueur adéquate pour visualiser le col utérin. Leur utilisation implique le respect d'une hygiène adéquate et d'une manipulation douce mais ferme en vue d'éviter toute contamination complémentaire ou lésion du tractus génital postérieur. L'intérêt majeur de ces systèmes est leur faible coût et la facilité de leur mise en place. Par ailleurs, ils permettent de caractériser la nature physiologique (muqueuse, muco-sanguinolente) ou pathologique (flocons de pus, mucopurulente, purulente, sanieuse) des écoulements présents dans le vagin. Enfin, il est possible ainsi de confirmer la présence éventuelle d'un pneumo ou urovagin ou de lésions cervicales ou vaginales.

L'examen manuel au moyen du bras revêtu d'un gant lubrifié est encore largement utilisé par les praticiens. Il a pour but de recueillir au moyen de la main d'éventuels écoulements présents dans la cavité vaginale. Il ne dispense son utilisateur de respecter les règles d'hygiène minimales. Il est sans effet sur le risque de contamination de l'utérus (pour autant qu'une hygiène vulvaire soit respectée). Il peut se traduire par une augmentation de la concentration des protéines aigües de l'inflammation et retarder l'involution utérine (Sheldon *et al.* 2002).

Il est également possible d'utiliser le système Metrichick (ND). Appelé aussi « bâton à mucus » en

Allemagne ou encore « racleur à yaourt » en Hollande, il a été mis au point en 2002 par la firme Simcro, Nouvelle Zélande : www.simcrotech.co.nz) pour permettre aux éleveurs de détecter plus aisément les endométrites. Il consiste en un système métallique d'une longueur de 50 cm doté en son extrémité d'une sphère en caoutchouc (40 mm) permettant de retirer de la cavité vaginale le contenu éventuellement présent (Figure 2). Le système ne nécessite aucune source lumineuse et permet un examen « à distance » de l'animal. Son prix (75 Euros) est abordable. Son emploi implique cependant une utilisation hygiénique et souple pour éviter contaminations et lésions vaginales. La capacité diagnostique de la méthode n'est pas significativement différente de celle offerte par la vaginoscopie (Mee 2007).

Figure 2 : Metrichheck

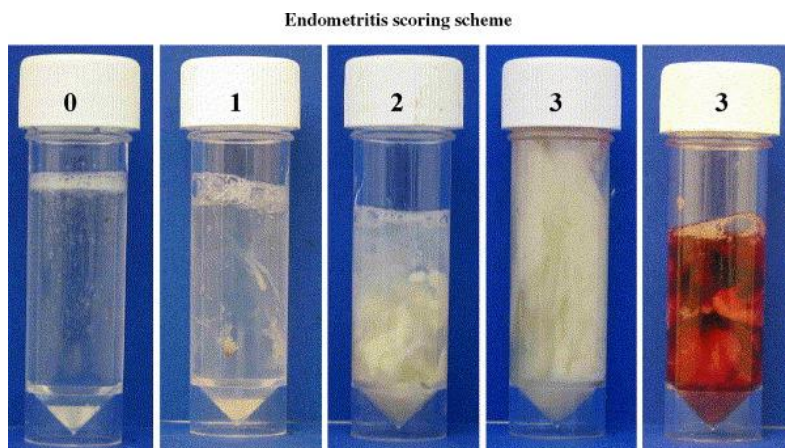


4.4.2. Analyse qualitative des écoulements

Williams a proposé une méthode de classification basée sur la nature, le volume et l'odeur de l'écoulement (Williams *et al.* 2005). Un score (0 à 3 points) est attribué à l'écoulement en fonction de la quantité de pus présent : 0 point si le mucus est clair et translucide, 1 point si le mucus renferme des flocons blancs, 2 points si le volume de l'écoulement est inférieur à 50 ml et renferme moins de 50 % d'écoulements mucopurulents et 3 points si le volume est supérieur à 50 ml et contient du pus blanc ou jaunâtre voire est de nature sanguinolente (Figure 3). En ce qui concerne l'odeur de l'écoulement, aucun point n'est attribué en l'absence d'odeur et 1 point si une odeur est présente.

La validation des scores de mucus et d'odeur proposés a été réalisée dans le cadre d'une étude relative à 200 vaches Holstein, chaque prélèvement ayant fait l'objet d'une analyse bactériologique. La présence possible d'une infection utérine est associée au score quantitatif attribué à l'écoulement examiné. Ainsi, une concentration en pathogènes intra-utérins reconnus (*d'Arcanobacter pyogenes*, *Proteus* et *Fusobacterium necrophorum*) est corrélée avec des sécrétions allant de mucopurulentes à purulentes. En revanche, la présence de *Streptococci* et de *Staphylococci* coagulase négatifs n'est pas associée avec un aspect anormal des sécrétions (Dohmen *et al.*, 1995, Williams *et al.*, 2005). Le caractère malodorant des sécrétions intra-utérines est associé à la présence quantitative de pathogènes intra-utérins reconnus (*d'Arcanobacter pyogenes*, *Escherichia coli*, streptocoques non hémolytiques et *Mannheimia haemolytica*) mais pas à d'autres bactéries.

Figure 3 : scoring des sécrétions vaginales (Williams *et al.* 2005)



Ces observations confirment celles réalisées antérieurement sur des vaches atteintes de endométrite chronique (Dohmen *et al.* 1995). Ainsi, ces auteurs ont montré une augmentation de la prévalence de *A. pyogenes* et des bactéries anaérobies gram négatives (*Prevotella spp*, *Bacteroides spp*, *Fusobacterium necrophorum*) lorsque le caractère pathologique macroscopique des sécrétions augmentait (trace de pus – mucopurulent – purulent – malodorant avec traces de sang).

4.4.3. Intérêt diagnostique de l'examen vaginal

L'examen vaginal est plus apte que l'inspection visuelle à identifier les animaux présentant une endométrite (Dohmen *et al.* 1995, LeBlanc *et al.* 2002). Dans certains cas il peut s'accompagner de 9 % de faux négatifs (Kasamanickam *et al.* 2004). La capacité de l'examen vaginal à identifier les animaux présentant une endométrite (sensibilité) est de 0,61 et celle à identifier les animaux ne présentant pas de endométrites (spécificité) est de 0,87, les valeurs prédictives positive et négative étant respectivement égales à 0,88 et 0,59, l'odds ratio étant de 10,4 (Mee et Dalemans 2007). Comparée à une cytologie réalisée au moyen d'une cytobrosse, la sensibilité de la vaginoscopie serait de 12 à 53,9 et la spécificité de 90 à 95,4 (Drillich *et al.* 2004, Barlund *et al.* 2008). Comparé à l'examen échographique de l'utérus (méthode de référence considérée), l'examen vaginal réalisé au moyen du Métrichex ou d'un vaginoscope s'avère être plus exact que la palpation manuelle (Mee 2007). Il offre par rapport à l'examen bactériologique l'avantage d'être plus pratique et moins onéreux tout en étant aussi fiable. Ainsi, dans le cas d'écoulements mucopurulents ou purulents observés 30 jours après le vêlage, la présence de bactéries a été confirmée dans respectivement 64 et 74 % des cas. De même, la présence d'un écoulement purulent est étroitement corrélée à celle de l'*Actinomyces pyogenes* (de Bois 1961, de Kruif *et al.* 1982, Miller *et al.* 1980, Dohmen et Loohuis 1993). A l'inverse, celle d'*Escherichia coli* ou des *Streptococcus* tend à diminuer lorsque l'écoulement vaginal devient purulent.

Il semble donc bien que la vaginoscopie constitue un moyen optimal de dépistage des endométrites cliniques dont l'usage ne peut qu'être encouragé (Leblanc *et al.* 2002, Sheldon et Noakes 1998, Barlund *et al.* 2008).

Il n'est pas inutile de rappeler que dans certains cas l'endométrite ne s'accompagne d'aucun signe clinique détectable par l'observation des sécrétions vaginales. Ainsi, Kasamanickam *et al.* (2004) ont réalisé sur 228 vaches, considérées comme normales après examen vaginoscopique à 20-33 jours post-partum, des examens cytologiques au niveau de l'endomètre et des échographies pour détecter la présence de fluides dans l'utérus. Un examen cytologique positif, ainsi que la détection de fluides dans l'utérus, ont été associés à une diminution conséquente des performances de reproduction. Sur la base de ces critères de diagnostic la prévalence d'endométrites subcliniques serait de 45%. L'étude ne renseigne malheureusement pas les données bactériologiques. Néanmoins, le traitement intrautérin des animaux au moyen de céphapirine s'est révélé favorable ce qui laisse supposer la présence dans l'utérus de bactéries sensibles à ce germe (Kasamanickam *et al.* 2004, Kasamanickam *et al.* 2005).

Comparé à l'examen cytologique d'un prélèvement réalisé au moyen d'une cytobrosse, l'examen vaginal a une sensibilité de 53,9 % et une spécificité de 95,4 % (Barlund *et al.* 2008).

4.5. L'examen bactériologique

4.5.1. Méthodes de prélèvement

Les prélèvements peuvent être réalisés au moyen de la cuillère de Florent, par écouvillonnage de la cavité utérine au moyen d'un écouvillon à trois voies à usage unique utilisé chez la jument (système Equivet) ou par biopsie de l'endomètre.

Chacune de ces méthodes implique une hygiène rigoureuse de la région vulvaire et du matériel utilisé. La cuillère de Florent ne permet de recueillir que les sécrétions vaginales le plus souvent contaminées par des germes opportunistes. La sonde à trois voies présente le désavantage d'avoir un diamètre relativement important (9 mm) ce qui ne facilite pas chez la vache en anoestrus son passage transcervical. La pince à biopsie représente un investissement plus conséquent (300 Euros environ).

4.5.2. Intérêt diagnostique

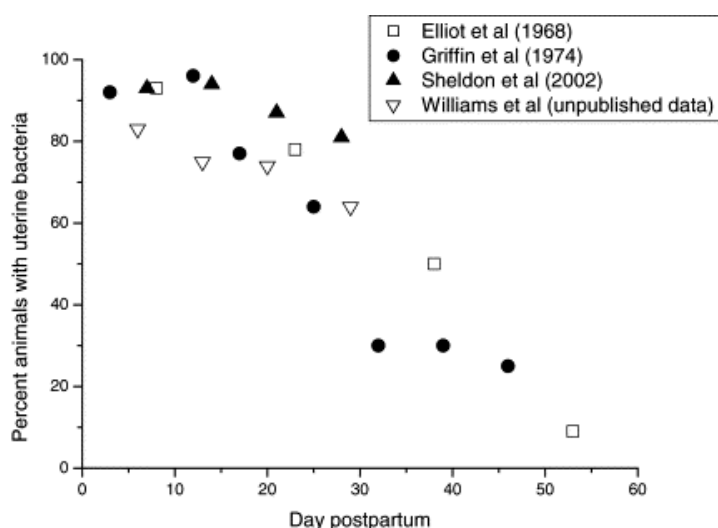
L'examen bactériologique permet de confirmer la présence ou non de germes dans l'utérus ou les écoulements. Cependant et pour diverses raisons, l'interprétation des résultats n'est pas des plus aisée. Ils dépendent en effet de la méthode utilisée pour prélever un échantillon, des conditions de stockage et d'envoi des prélèvements, de la capacité du laboratoire à faire l'analyse demandée, de la présence en quantité suffisante du germe dans le prélèvement, de son association avec d'autres germes pathogènes ou opportunistes, de son caractère pathogène ou opportuniste (Tableau 2: Williams *et al.* 2005) du stade du post-partum ou encore de la pression d'infection présente dans l'exploitation.

Ainsi, l'identification de *E.Coli* le lendemain du vêlage augmente sensiblement la probabilité d'identifier de l'*Arcanobacter pyogenes* ou des anaérobies Gram- 14 jours plus tard (Dohmen *et al.* 2000). La présence de *Arcanobacter pyogenes* est fortement corrélée avec celle des bactéries anaérobies gram négatives. A l'inverse, la présence d'*Escherichia coli* et des *Streptococci* est négativement corrélée avec la présence de *Arcanobacter pyogenes* (Dohmen *et al.* 1995, de Bois 1961, Griffin *et al.* 1974, Miller *et al.* 1980, Studer et Morrow 1975, Bonnett *et al.* 1991bc). La présence d'*Arcanobacter pyogenes* contribue à augmenter la gravité et la durée de l'endométrite (Dohmen et Loohuis 1993). Le germe identifié peut également dépendre du moment du prélèvement au cours du post-partum (Figure 4). (Sheldon et Dobson 2004).

Tableau 2: Classification des germes responsables de endométrites en fonction de leur caractère pathogène (Williams *et al.* 2005)

Pathogènes majeurs	Potentiellement pathogènes	Contaminants opportunistes
<i>Arcanobacter pyogenes</i> <i>Bactéroides</i> spp <i>Escherichia coli</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Prevotella melaninogenicus</i>	<i>Bacillus licheniformis</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Mannheimia hemolytica</i> <i>Pasteurella mutocida</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococci</i> non hemolytiques	<i>Aspergillus</i> sp <i>Clostridium perfringens</i> <i>Klensilla pneumoniae</i> <i>Micrococcus</i> sp <i>Proteus</i> sp <i>Providencia stuartii</i> <i>Staphylococcus</i> sp coagulase – <i>Streptococcus a hemolytique</i> <i>Streptococcus acidominimus</i>

Figure 4 : Evolution de la contamination bactériologique de l'utérus au cours du post-partum (Sheldon et Dobson 2004).



Un germe ne pourra être rendu responsable d'une endométrite que s'il est reconnu pour sa pathogénicité utérine, que s'il est retrouvé plusieurs fois sur le même animal et que s'il s'accompagne de lésions histologiques de l'endomètre. Il semble donc bien que cette méthode de diagnostic doive être réservée à des situations d'élevage spécifiques telles que des endométrites enzootiques ou résistantes à des traitements classiques.

4.6. L'examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique implique la réalisation d'un prélèvement au moyen d'une pince à biopsie utérine (www.nussbaum-medical.fr). D'une longueur de 50 à 60 cm, l'instrument dispose de mors qui permettent de réaliser des prélèvements de 3 sur 17 mm. Il est recommandé de réaliser 2 à 3 prélèvements au niveau de chaque corne utérine quelques centimètres en avant du col utérin. La multiplication du nombre de prélèvements est de nature à augmenter la précision du diagnostic (Bonnet *et al.* 1991c, 1993). Les prélèvements obtenus sont directement placés dans une solution formolée fixatrice.

L'examen anatomopathologique doit être considéré comme la méthode standard pour juger de l'état inflammatoire de la paroi utérine. L'interprétation des résultats doit tenir compte du stade du cycle auquel le prélèvement a éventuellement été réalisé. Ainsi le nombre de polynucléaires neutrophiles augmente en phase perioestrale (Studer et Morrow 1980, de Bois et Manspeaker 1980).

Sur la base du pourcentage de gestation à 120 jours post-partum, l'histologie associée ou non à la bactériologie voire à la palpation est beaucoup plus apte à identifier les animaux qui ont présenté une endométrite 26 à 40 jours post-partum (Sen : 0.90 à 0.97) que ceux qui n'en ont pas présenté (Spe : 0.33 à 0.97) (Bonnett *et al.* 1993).

Certains auteurs n'ont observé aucun effet négatif d'une biopsie utérine (de Bois et Manspeaker 1980, Mc Queen 1967). D'autres au contraire n'ont pas exclu la possibilité d'effets délétères sur la fertilité ce qui en limite son utilisation en pratique (Miller *et al.* 1980, Bonnett *et al.* 1988, Bonnett *et al.* 1993, Lewis 1997).

4.7. L'examen cytologique

4.7.1. Matériel et méthodes de l'examen cytologique

Les cellules présentes dans la muqueuse endométriale peuvent être recueillies par drainage de la cavité utérine ou au moyen d'une cytobrosse.

Le drainage s'effectue au moyen d'une pipette de 50 à 60 cm de long reliée à une seringue de 20 ou 60 ml selon le volume d'une solution stérile de chlorure de sodium à 9 % utilisée (Gilbert *et al.* 2005, Kasimanickam *et al.* 2005, Barlund *et al.* 2008). Les cornes utérines sont soigneusement massées avant de réaspirer le liquide dans un tube stérile. Cette aspiration permet de récolter quelques millilitres. Le prélèvement sera transféré au laboratoire dans les 6 heures pour y être centrifugé (600 g pendant 15 minutes, 766 g pendant 5 min ou 1000 rpm pendant 7 min selon les auteurs ; Barlund *et al.* 2008, Kasimanickam *et al.* 2005, Gilbert *et al.* 2005). Le surnageant sera éliminé et le culot de centrifugation étalé sur une lame après sa remise en suspension dans un peu de liquide.

Les cellules endométriales peuvent également être récoltées au moyen d'une cytobrosse (CML, Nemours, France 20 Euros pour 100 cytobrosses) (Figure 5 et 6) . Celle-ci, coupée à 8 cm est fixée sur un pistolet d'insémination de 50 à 65 cm de long et 3 mm de diamètre interne. L'ensemble est placé dans une gaine plastique d'insémination pour rigidifier l'ensemble et protéger la cytobrosse puis dans une chemise sanitaire pour éviter la contamination vaginale lors du passage vaginal et transcervical. Cette chemise sera perforée lors du passage cervical du pistolet d'insémination. La chemise sanitaire est percée, puis la gaine plastique est rétractée afin d'exposer la cytobrosse à la muqueuse utérine. Un mouvement de rotation est ensuite appliqué à la brosse, au contact de l'endomètre utérin. La cytobrosse est alors roulée sur une lame et le frottis ainsi obtenu est fixé ou non au moyen d'une bombe fixatrice (Cytoprep, Fishers scientific <http://www.be.fishersci.com/>).

Figure 5 : matériel d'utilisation de la cytobrosse (L. Deguillaume, ENVA)

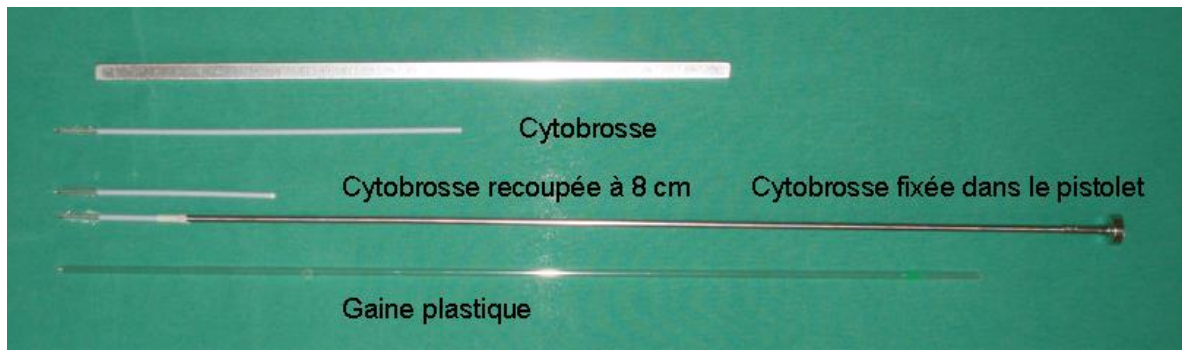
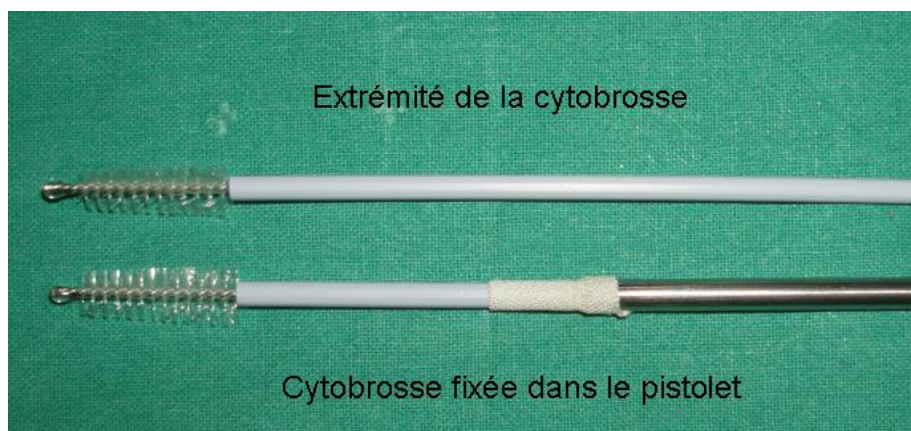
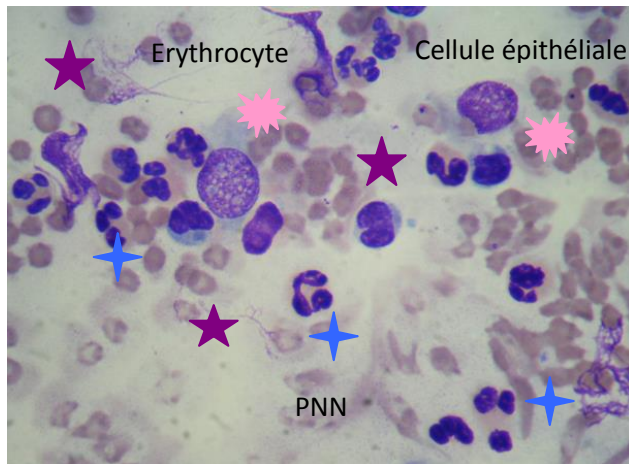


Figure 6 : cytobrosse et système de fixation au pistolet d'insémination (L Deguillaume ENVA)



Quelle que soit la méthode de prélèvement des cellules, les frottis obtenus seront colorés au Giemsa (Figure 7). L'évaluation implique le comptage d'un minimum de 100 cellules aux grossissements 400 et 1000 à immersion pour déterminer le pourcentage de polynucléaires neutrophiles (PNN). Un double comptage peut être réalisé. Il est également possible d'estimer la quantité de leucocytes au moyen d'une bandelette urinaire (Multistix 10SG Bayer diagnostics <http://www.nextag.com/bayer-multistix/search-html>) placée dans le liquide de drainage récolté (Santos *et al.* 2006).

Figure 7 : frottis cytologique. Coloration Giemsa (L.Deguillaume ENVA)



4.7.2. Discussion et résultats

Le nombre de PNN diminue avec le stade du post-partum (Bonnett *et al.* 1991c, Gilbert *et al.* 1993, Kasimanickam *et al.* 2005). La fréquence des endométrites évaluée au moyen d'analyses cytologiques dépend du seuil de référence considéré. Au seuil de 5 % de neutrophiles, certains auteurs observent une fréquence d'endométrites égale à 53 % entre les jours 40 et 60 du post-partum (Gilbert *et al.* 2005) et de 26 % entre 21 et 60 jours (Deguillaume 2007). Au seuil de 8 % la fréquence des endométrites serait de 15,8 % entre le 28^{ème} et le 41^{ème} jour du post-partum sur base d'un examen réalisé dans le liquide de drainage de l'utérus et de 11,8 % si le prélèvement a été réalisé au moyen d'une cytobrosse (Barlund *et al.* 2008). Au seuil de 10 % et 18 %, elle est respectivement de 41 et 45 % entre les jours 20 à 33 et 34 à 47 du post-partum (Kasimanickam *et al.* 2004). Elle serait comprise entre 22 et 26 % entre les jours 20 et 40 du post-partum (Parlevliet *et al.* 2006).

Le volume de liquide récolté après drainage de la cavité utérine est fort variable. Il est négativement corrélé ($r_2 = 0,41$) avec le diamètre de la corne utérine. Il semble donc préférable d'attendre la fin de l'involution utérine pour recourir à la méthode. Celle-ci ne permet de récolter du liquide que dans 83 % des cas. Le pourcentage de PNN n'est pas influencé par le volume de liquide récolté (Kasimanickam *et al.* 2005, Gilbert *et al.* 2005). L'une et l'autre méthode requiert un certain temps. Les inconvénients majeurs de ces méthodes sont la non simultanéité du prélèvement et des résultats ainsi que le temps nécessaire à la lecture des prélèvements. Celle-ci est relativement simple à maîtriser.

Il semblerait que l'identification des PMN, des cellules endométriales et des débris cellulaires soit plus aisée à faire sur des prélèvements réalisés au moyen de la cytobrosse que par drainage de la cavité utérine (Barlund *et al.* 2008, Kasimanickam *et al.* 2005).

L'une et l'autre méthode de prélèvement ne sont pas absolument dépourvue d'effets secondaires sur l'endomètre (Roszel et Freeman 1988, Brook 1993, Kasimanickam *et al.* 2005). Le nombre de cellules sanguines identifiées dans le liquide de drainage est habituellement plus élevé que celui obtenu par la cytobrosse. Cette différence traduirait la possibilité d'un traumatisme plus important lors de l'insertion de la pipette d'installation du liquide de drainage. L'utilisation d'une cytobrosse entraîne moins de manipulations des prélèvements réalisés dans l'utérus (Barlund *et al.* 2008).

L'examen cytologique réalisé au moyen d'une cytobrosse présente une plus grande répétabilité que celui effectué à partir de liquide de drainage de la cavité utérine (0,85 vs 0,76) (Barlund *et al.* 2008).

En tant que méthode de diagnostic des endométrites chroniques et de leurs effets sur les performances de reproduction, la cytologie de l'endomètre serait une méthode dont la sensibilité et la spécificité seraient respectivement de 36 et 94 % (Kasimanickam *et al.* 2005).

La cytologie endocervicale pourrait constituer une méthode alternative intéressante (Ahmadi *et al.* 2004, 2006).

L'intérêt du drainage de la cavité utérine réside à son importante sensibilité (92,3) et spécificité (93,9) comparaison faite avec un prélèvement réalisé au moyen d'une cytobrosse (Barlund *et al.* 2008).

En ce qui concerne la bandelette Multistix, un résultat positif présente quel qu'en soit le degré (+/++/+++) une sensibilité de 83 % et une spécificité de 94 % comparée à une cytologie réalisée sur le

liquide de drainage utérin. Elle est par ailleurs étroitement corrélée avec l'examen microscopique (Santos *et al.* 2006).

4.8. L'examen échographique

L'endométrite est habituellement diagnostiquée par échographie au travers de la mise en évidence de liquides utérins avec des particules échogènes en suspension. La facilité du diagnostic dépend de la quantité de liquides présente et donc du degré de l'endométrite. L'image la plus caractéristique est donc celle du pyomètre (Figure 8).

Lors de pyomètre, le contenu utérin est hétérogène et d'aspect floconneux (Foldi *et al.* 2006, Shledon *et al.* 2006). Les amas de pus en suspension peuvent être mobilisés en exerçant une succussion de l'utérus au moyen de la sonde. La quantité de ces amas est variable. Il conviendra donc de faire un diagnostic différentiel avec un éventuel mucomètre, un hydromètre ou encore une gestation. Un examen vaginal ou bactériologique permettra le cas échéant de confirmer ce diagnostic différentiel. Lors de pyomètre, on peut observer un épaississement de la paroi utérine et la présence simultanée d'un corps jaune (Figure 9). Lors de gestation, l'image échographique est anéchogène. On peut identifier la présence de membranes fœtales et d'un embryon plus échogènes. La gestation s'accompagne systématiquement de la présence d'un corps jaune (Hanzen *et al.* 1993).

En cas d'endométrite chronique, l'accumulation de pus est moins importante que lors de pyomètre. On peut néanmoins dans certains cas observer une zone anéchogène en partie crâniale et déclive de l'utérus qui revêt le plus souvent une forme en étoile (Figure 10). Le pus apparaît non homogène et floconneux. Cependant, il semblerait que les images échographiques anormales identifiées (images en éponge, en cocarde, en ligne, en étoile) ne sont que peu associées à la présence d'une infection. Leur interprétation devrait davantage tenir compte des structures ovariennes associées (Deguillaume 2007).

La corrélation entre un examen échographique et le résultat d'un examen cytologique d'un prélèvement réalisé au moyen d'une cytobrosse est relativement faible (Kasimanickam *et al.* 2004, Drillich *et al.* 2004). Récemment cependant, se basant sur une distension de la lumière utérine supérieure à 3 mm et une épaisseur de la paroi utérine supérieure à 8 mm, certains auteurs identifient une fréquence d'endométrites comparable à celle déterminée sur base de l'examen cytologique au moyen d'une cytobrosse (10 vs 11,8 %). Cependant ces critères de diagnostic sont beaucoup moins sensibles (respectivement 30,8 et 3,9 de sensibilité) que spécifiques (respectivement 92,8 et 89,2) comparés à l'examen cytologique d'un prélèvement réalisé au moyen d'une cytobrosse. Sans doute faut-il y voir les différences induites par le positionnement de la sonde échographique et les erreurs possibles des mesures effectuées. Il est possible également de penser qu'il puisse exister deux types de populations de vaches : l'une ayant une réponse inflammatoire élevée mais peu de liquides utérins et l'autre se caractérisant par une distension liquidienne plus importante et donc indirectement par une concentration cellulaire moindre. Il semblerait que l'identification échographique de la présence de liquides utérins doive être combinée à celle d'une analyse cytologique pour augmenter la sensibilité du diagnostic des endométrites (Barlund *et al.* 2008).

Figure 8 : image échographique d'un pyomètre (la ligne jaune identifie les contours de la paroi utérine et la ligne rouge le contour de la cavité utérine distendue) (Hanzen FMV Liège).

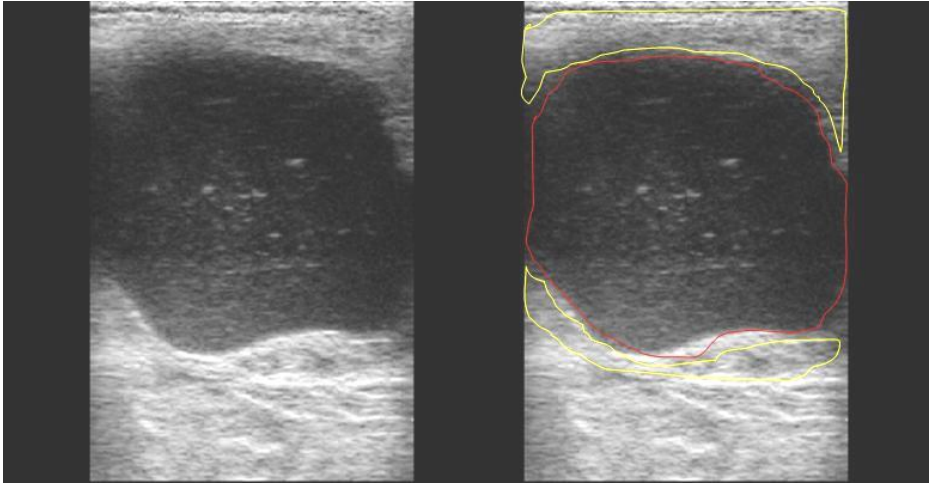


Figure 9: image échographique d'un corps jaune (le corps jaune est délimité par la ligne jaune, l'ovaire est délimité par la ligne rose, la ligne bleue délimité la vessie) (Hanzen FMV Liège).

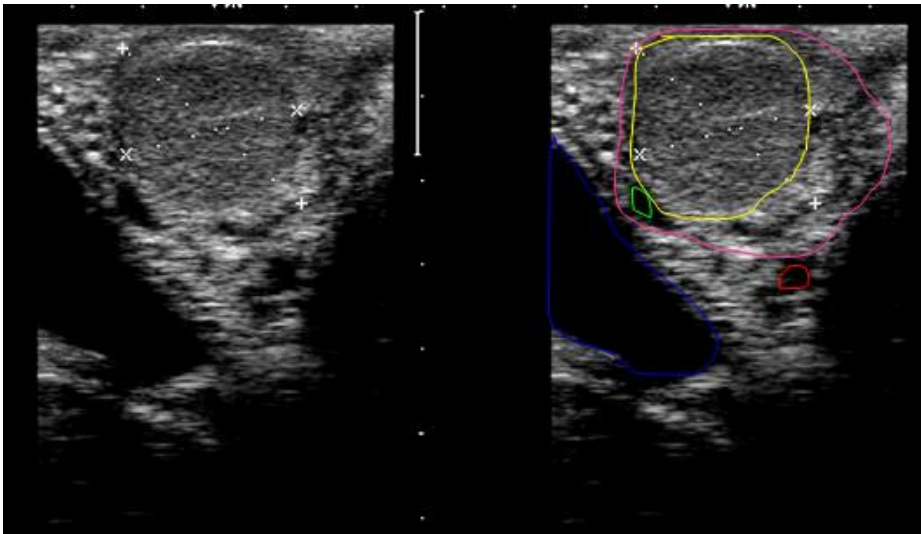
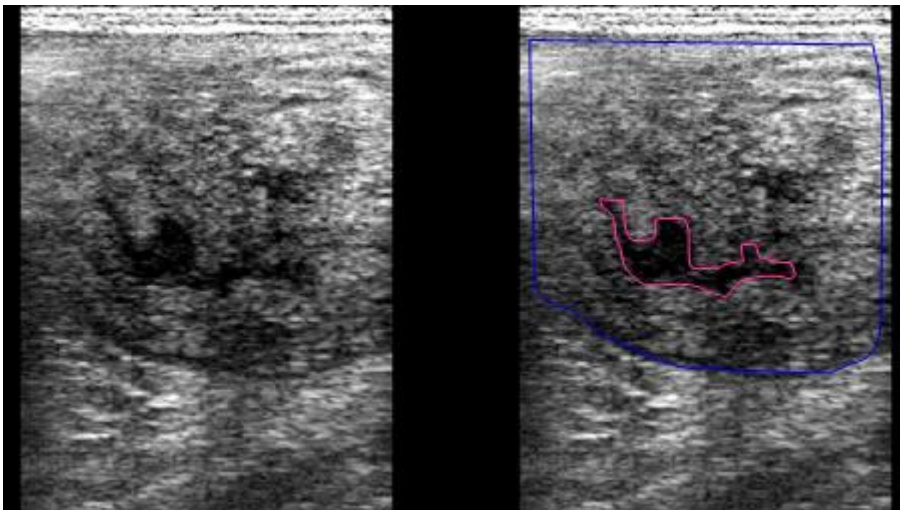


Figure 10 : image échographique d'une endométrite chronique (la ligne bleue identifie les contours de la paroi utérine et la ligne rouge le contour de la cavité utérine en étoile)



4.9. Les examens biochimiques

Le tractus génital est durant sa période d'involution le siège de profonds remaniements biochimiques et synthèses hormonales.

Ainsi, sous l'effet d'une collagénase, le collagène utérin est dégradé en glycine et en hydroxyproline. Leurs taux augmentent durant la première semaine du post-partum. Ils constituent bien davantage un indicateur de la qualité de l'involution utérine que de la présence d'une endométrite.

Les concentrations en prostaglandines et leucotriènes varient considérablement au cours du post-partum (Slama 1996, Lewis *et al.* 1998). Il ne semble pas cependant que la concentration en PGFM (principal métabolite de la PGF2a) puisse entre le 24^{ème} et le 29^{ème} jour du post-partum servir de référence au diagnostic des endométrites (Archbald *et al.* 1998). La diminution du rapport de concentration entre le PGFM et le PGEM (principal métabolite de la prostaglandine de type E) permettrait de confirmer un retard d'involution utérine et donc un risque accru d'endométrite. De même une diminution du rapport entre les LTB4 et la PGE2 pourrait être associée à un retard d'involution utérine et à la présence d'une endométrite (Slama 1996).

L'haptoglobine est une glycoprotéine d'origine hépatique dont la concentration augmente lors de réactions inflammatoires. Cependant, à l'heure actuelle son dosage ne semble pas pouvoir permettre d'identifier avec une sensibilité suffisante les animaux présentant des endométrites (Humblet *et al.* 2006).

La progestérone est un indicateur privilégié d'une activité lutéale. Une évaluation de sa concentration ne présente un intérêt que pour le diagnostic différentiel entre un pyomètre et une gestation ou dans le cadre de l'utilisation ou non d'une prostaglandine à effet lutéolytique pour le traitement d'une endométrite. Elle a été depuis plusieurs années avantageusement remplacée par l'échographie.

5. Etio-pathogénie

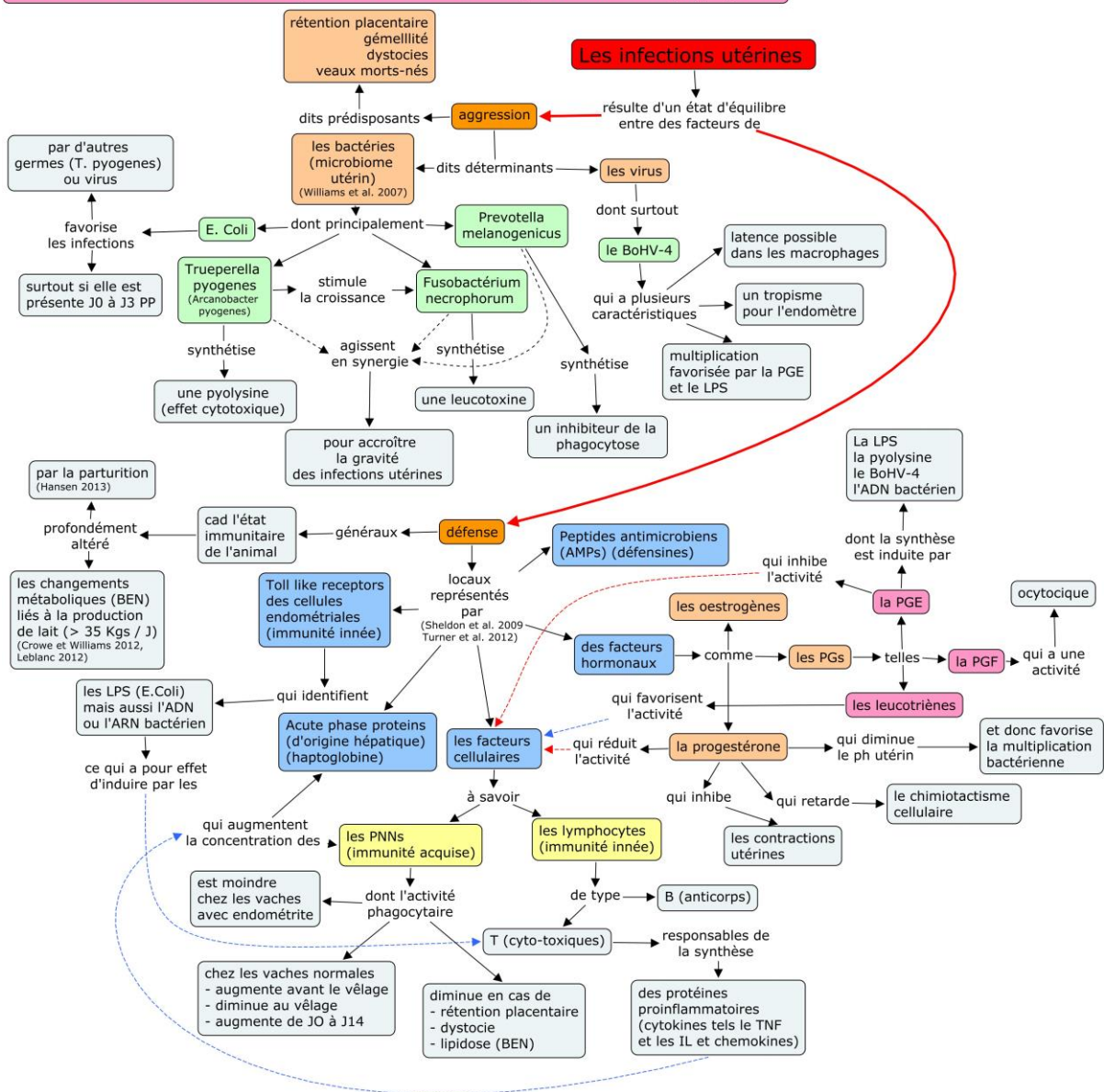
L'apparition ou la disparition d'une infection utérine résulte d'interactions complexes entre d'une part les mécanismes de défense de l'utérus, les facteurs déterminants que sont les germes et enfin des facteurs prédisposants. Il n'est pas inutile de préciser que d'une manière générale, la gestation s'accompagne d'une suppression des mécanismes de défense immunitaire (Sheldon *et al.* 2009). Au milieu et en fin de gestation, lymphocytes et macrophages sont présents au niveau des zones intercaronculaires de l'endomètre. (Gogolin-Ewaensz *et al.* Immunology 1989, 66,312-317 ; Wooding Placenta 1992, 13,101-113).

5.1. Mécanismes de défense de l'utérus

La contamination bactérienne de l'utérus au cours des premiers jours du postpartum concerne la majorité des vaches (Sheldon 2004 in Leblanc *et al.* 2011). Pourtant une infection utérine clinique ou subclinique ou des écoulements vaginaux anormaux ne sont détectés que chez 37 % d'entre elles (Dubuc *et al.* 2011 in Leblanc *et al.* 2011). L'inflammation utérine au cours du postpartum peut revêtir des aspects physiologiques et pathologiques. Les facteurs inducteurs de l'inflammation seraient semblables chez les vaches normales et malades. Par contre l'évolution en terme de durée et de gravité de cet état inflammatoire serait sous le contrôle de divers facteurs d'origine alimentaire ou hormonale (Leblanc *et al.* 2011). Selon Sheldon la cascade inflammatoire résulterait de l'identification des endotoxines lipopolysaccharidiques (LPS) par les toll like recepteur 4 (TLR4) endométriaux (Sheldon *et al.* 2009).

Carte conceptuelle de l'étiopathogénie des infections utérines (Prof Ch. Hanzen 2015)

Selon Sheldon et al. Biol Reproduction 2009,81:1025-1032 et Williams EJ Reprod Dom Anim 2013 (Suppl 1) 53-58



5.1.1. Les mécanismes de défense innée

5.1.1.1. Les facteurs mécaniques

Les sécrétions épithéliales et glandulaires de l'endomètre, les contractions utérines lors de l'œstrus et du vêlage, la structure collagénique des anneaux du col utérin, l'involution utérine constituent des moyens d'élimination du contenu utérin et participent à ce titre à la défense de l'utérus contre l'infection.

5.1.1.2. Les facteurs cellulaires : la phagocytose

Les polymorphonucléaires neutrophiles (PMNs) sont considérés comme l'un des éléments essentiels du mécanisme de défense inné de l'utérus (Hussain, 1989). La phagocytose constitue le moyen de défense le plus actif contre l'infection utérine. Comportant 3 phases (reconnaissance du germe et chimiotaxie, fixation précédée d'une opsonisation, ingestion et digestion enzymatique), elle peut être quantifiée par deux indices: l'indice phagocytaire d'une part, qui correspond au nombre moyen de bactéries présentes dans un polymorphonucléaire (2 à 30) et l'indice cytophagique d'autre part c'est-à-dire le pourcentage de cellules renfermant des germes. La multiplication de ces deux indices détermine l'indice de phagocytose.

L'action phagocytaire des *neutrophiles* va dépendre dans un premier temps de leur migration du courant sanguin vers le site d'infection (Hussain 1989, Cai et al. 1994) sous l'action de divers facteurs leucotactiques tels le leucotriène (LTB4) (Slama et al. 1993, Claeson et al. 1992). Cette phase de recrutement est directement proportionnelle au nombre de bactéries présentes dans la cavité utérine (Zerbe et al. 2002). A cette première étape succède l'adhésion aux bactéries et leur phagocytose selon un double processus la voie oxydative d'une part par production par exemple de peroxyde d'hydrogène, ou une voie lytique d'autre part grâce à divers peptides et enzymes tels que les défensines, les mucines, le lysosyme ou la lactoferrine (Pape et al. 2002).

Les pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) des bactéries ou virus sont détectés par des récepteurs spécifiques présents sur les cellules de l'organisme (O'Neill Immunol Rev 2008, 226,10-18 ; Beutler Nature 2004 430, 257-263). Les Toll Like Receptors constituent le principal groupe de ce type de récepteur. Les TLRs 1, 2 et 6 identifient plus spécifiquement les lipides bactériens, tandis que les TLR3, 7, 8 et 9 identifient plus spécifiquement les acides nucléiques viraux. Le TLR4 identifie les lipopolysaccharides d'E.Coli et d'autres bactéries gram- (Herath et al. 2005, 2006b in Singh et al. 2008). Les TLRs 1 à 10 ont été identifiés dans l'endomètre des animaux non-gestants (Davies et al. Reprod Biol Endocrinol 2008 6 e53). Les TLRs 2,3, 4, 6 et 9 sont présents avant et après la parturition au niveau des zones caronculaires et intercaronculaires de l'endomètre (Ritter N Peripartal expression of endometrial toll like receptors and b defensins in cattle. Hannover, University of veterinary medicine, 2007 PhD Thesis). Les peptides antimicrobiens (AMPs : antimicrobial peptides tels les défensines ou les mucines) sont également impliqués dans ce processus de reconnaissance des germes (Wira et Fahey Immunology, 2004, 111,13-15).

La reconnaissance du germe par ces récepteurs neutrophiliques induit la synthèse de cytokines et de chemokines (Saji et al. 2000, Beutler et al. 2003, Sheldon 2004 in Singh et al. 2008) qui mobilisent en retour davantage de cellules immunitaires (Akira Cell 2006,124,783-801, Salmamonsen 2003 in Singh et al. 2008) et en particulier dans le cas de l'endomètre, les polymorphonucléaires (Herath et al. Endocrinology 2006 147 562-570). Ces cytokines induiraient de l'hyperthermie et la synthèse hépatique de protéines inflammatoires (APP : Acute Phase Proteins) dont on connaît l'augmentation de concentration autour du vêlage et leur diminution progressive avec l'élimination des bactéries (Sheldon et al. Vet Rec 2001 148 172-175, Herath et al. 2006 a in Singh et al. 2008) mais leur persistance en cas d'infection induite par E Coli (Sheldon et al. 2001, Williams et al. 2005 in Singh et al. 2008).

La concentration de l'interleukine 1 (IL1 une cytokine) augmente durant la parturition. Elle entraîne une augmentation de la mobilisation des leucocytes, de la concentration plasmatique en Ca et de la synthèse des prostaglandines. Il en résulte une augmentation des concentrations myométriales (Davidson et al. 1995 in Singh et al. 2008).

La synthèse d'interleukine 6 (IL6) est induite par l'inflammation. Elle favorise la maturation des neutrophiles, la différenciation des monocytes en macrophages et celle des cellules tueuses. Elle favorise l'expression des récepteurs myométriaux à l'ocytocine. Sa concentration est élevée avant la parturition et diminue au cours de la semaine suivant le vêlage. Sa concentration est faible en cas de rétention placentaire (Ishikawa et al. 2004 in Singh et al. 2008).

La migration des PMN dans la lumière utérine est favorisée par l'IL8. Il en résulte une augmentation de la synthèse par les cellules endométriales des ROS (Reactive oxygen species) (Zerbe et al. Theriogenology 2003 60 209-223). Cette activité des ROS est nettement diminuée en cas d'alétrienn s des sécrétions lochuiales (Zerbe et al. Theriogenology 2002 57 1161-1177).

5.1.1.3. Les cellules endométriales

Les cellules épithéliales intra-utérines sont directement au contact des microorganismes qui ont pu envahir la cavité utérine. Elles constituent de ce fait un élément central dans les mécanismes de défense de l'utérus. Leurs fonctions sont complexes. Elles comprennent la présentation de l'antigène (Bondurant 1999), le transport/sécrétion des IgA (Dhaliwal et al. 2001), la libération de cytokines mais également la production de peptides dotés d'activité antimicrobienne (AMPs), les défensines (Selsted et

Ouellette Nat Immunol 2005 6 551-557) ou les mucines (MUC1) (Brayman et al. Reprod Biol Endocrinol 2004 2 1-9). La synthèse endométriale des mucines est augmentée lors de l'exposition de ces cellules au LPS (Davies et al. Reprod Biol Endocrinol 2008 6 e53). Chez la vache, les défensines sont exprimées par les cellules épithéliales de divers tissus, particulièrement ceux exposés et colonisés par des microorganismes (Stolzenberg et al. 1997). A la différence des cellules endométriales humaines (King et al. 2003) et partiellement ovines (Meyerholz et al. 2004), l'expression de défensines n'a pas été rapportée pour les cellules épithéliales utérines bovines.

5.1.2. Les mécanismes de défense acquise

La présence d'immunoglobulines de type IgM, IgA, et IgG a été démontrée dans les sécrétions utérines et vaginales (Dhaliwal et al. 2001). Les IgG seraient davantage présentes dans la lumière utérine et les IgA dans les sécrétions vaginales (Mestecky et al. 2005 in Singh et al. 2008). Les IgA seraient synthétisées localement tandis que les IgG seraient synthétisées par l'endomètre ou viendraient de la circulation sanguine (Butt et al. 1993 in Singh et al. 2008). Les IgA se lieraient aux bactéries et en empêcheraient l'adhésion avec les cellules tandis que les IgG en favoriseraient l'opsonisation (Butler 1983, Hussain 1989).

Les lymphocytes et les macrophages constituent une autre ligne de défense acquise de l'utérus contre l'infection. En début et milieu de gestation, leur nombre est réduit sans doute pour éviter le rejet de l'embryon ou du fœtus (Hansen 1997 in Singh et al. 2008). Au milieu et en fin de gestation, leur présence n'a été décrite qu'au niveau des zones intercaronculaires de l'endomètre (Wooding 1992 in Singh et al. 2008). L'utérus serait ainsi prêt à reconnaître la présence de matériel génétique étranger en l'occurrence celui des bactéries (Leung et al. 2000 in Singh et al. 2008). La multiplication *lymphocytaire* diminue au cours des trois dernières semaines de la gestation puis augmente au cours des 14 premiers jours suivant le vêlage (Saad et al. 1989), cette augmentation étant moindre en cas de dystocie, situation connue pour favoriser la rétention placentaire et les infections utérines (Mc Evoy et Pollock 1994). On peut donc penser que la synthèse d'immunoglobulines (IgA) par les lymphocytes se trouve réduite dans certaines situations d'accouchement et rend ainsi l'animal d'autant plus sensible aux infections utérines. Ce fait semble être confirmé par le fait que les vaches multipares exposées antérieurement à une infection à *Arcanobacter pyogenes*, soient plus résistantes aux infections utérines provoquées par ce germe que les primipares (Hussain 1989).

5.2. Facteurs d'influence

L'activité phagocytaire a été étroitement associée à la sensibilité de la vache aux infections utérines et à sa capacité de guérison (Cai et al. 1994). Chez les animaux normaux, on observe avant et pendant le vêlage (sous l'effet des corticoïdes : Preisler et al. 2000 in Singh et al. 2008) une augmentation du nombre total et spécifique des leucocytes (polymorphonucléaires principalement constitué de neutrophiles, monocytes et macrophages) (Cai et al. 1994, Kehrli et al. 1989, Preisler et al. 2000, Mateus et al. 2002 in Singh et al. 2008). Leur nombre diminue au cours de la première semaine du postpartum du fait de leur migration dans la lumière utérine et la glande mammaire (Guidry et al. 1976 in Singh et al. 2008) puis augmente à nouveau au cours des trois semaines suivantes (Hussain et Daniel 1992, Cai et al. 1994, Mateus et al. 2002, Kim et al. 2005, Saad et al. 1989 in Singh et al. 2008). Leur activité demeure élevée au cours du peripartum même si certains auteurs en ont observé une diminution au cours des 10 premiers jours suivant le vêlage avant une nouvelle augmentation (Saad et al. 1989, Hussain et Daniel 1992, Cai et al. 1994 in Singh et al. 2008). A l'inverse, ce profil d'activité se trouve réduit chez des vaches présentant une rétention placentaire et/ou une infection utérine (Lewis et al. 1997, Kim et al. 2005, Kim et al. Vet Immunol Immunopathol 2002 86 159-175), voire une dégénérescence graisseuse du foie (Zerbe et al. 2000) d'autant que ces animaux présentent une synthèse placentaire plus importante de PGE2 (Gross 1987).

Les altérations des diverses phases de recrutement, adhésion et phagocytose par les neutrophiles sont loin d'avoir été élucidées. Elles impliqueraient des changements des protéines d'adhésion en surface des neutrophiles (Lee et al. 1998) faisant et notamment suite à l'augmentation du cortisol sanguin avant la parturition (Preisler et al. 2000).

La PGE est connue pour réduire l'activité phagocytaire des neutrophiles .(Paisley 1986, Hussain 1989).

A la lecture des expériences réalisées, il ne semble pas que les stéroïdes tels que la progestérone et les oestrogènes exercent une influence essentielle sur la quantité et l'activité des PMNs dans l'utérus. Ainsi, sur des vaches ovariectomisées, traitées par la progestérone ou l'oestradiol, et infusées en intra utérin avec du surnageant de culture de *A. pyogenes*, de manière à recruter des PMNs, Subandrio *et al* (1997) ont observé une quantité de PMNs recrutés plus forte pour les vaches traitées à la progestérone. Dans une autre publication Subandrio *et al* (2000) ont montré que l'activité des PMNs bovins n'était pas améliorée par l'administration d'oestrogènes exogènes, ni diminué par la progestérone. *In vitro*, Winters *et al* (2003) ont montré que, ni les oestrogènes, ni la progestérone n'influençaient la production de composés oxydants par les PMNs.

Il semble bien que des manipulations intempestives de l'utérus et de l'arrière-faix ou le lavage de la cavité utérine avec des solutions antiseptiques ou l'administration d'anti-inflammatoires diminuent le pouvoir phagocytaire des éléments figurés du sang.

5.2.1. La progestérone

Le passage d'un état de contamination à un état d'infection dépend de l'environnement hormonal. Le développement d'un corps jaune et la sécrétion de progestérone précède le plus souvent l'apparition d'un processus infectieux. Ainsi, et pour exemple, l'instillation d'*Arcanobacter pyogenes* ou de *E.Coli* dans l'utérus de vaches viandeuses en post-partum ne déclenche une infection que si elle fait suite à l'augmentation de la progestérone (Del Vecchio et al 1994 in Singh et al. 2008)).

L'infection se déclenchera et se propagera donc d'autant plus aisément que l'utérus est sous influence progestéronique. Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer cette action favorisant d'une imprégnation progestéronique.

La progestérone diminue le pH de l'utérus ce qui permet la multiplication maximale des bactéries. Normalement, le pH de l'utérus est de 7 pendant l'œstrus, 6.4 pendant la phase dioestrus. Par ailleurs, la croissance bactérienne sera maximale pour un pH compris entre 6.2 et 6.6 et minimale lorsqu'il est supérieur à 7.4.

La progestérone diminue la perméabilité de la paroi utérine aux bactéries. Il en résulte une stimulation plus tardive du système leucocytaire.

La progestérone retarde la migration des polymorphonucléaires vers la lumière utérine et en entrave l'action phagocytaire en favorisant sans doute la formation de substances polysaccharidiques affectant la surface des polymorphonucléaires.

Elle est également connue pour exercer une action anti-inflammatoire (Siiteri et al 1976), notamment en réduisant directement ou indirectement via l'induction de la synthèse de protéines utérines, l'activité des neutrophiles et des lymphocytes (Black et al. 1953, Rowson et al. 1953, Lander-Chacin et al. 1990, Segerson et Gunsett 1990, Segerson et Gunsett 1993, Ramadan et al.,1997, Amin et Lewis 1996).

Elle possède également un effet de relaxation du myomètre (Hawk et al. 1960, Rowson et al. 1983,) Ces activités peuvent s'exercer avant le vêlage mais également au cours de la période faisant suite à la première ovulation post-partum c'est-à-dire pendant le dioestrus.

Enfin, il a été démontré que la progestérone diminue la concentration de la PGF2 α et du leucotriène (LTB4) (Vagnoni et al. 2001 in Singh et al. 2008) mais augmente celle de la PGE2, substance (Ami et Lewis 1996, Fortin et al. 1994 Slama et al. 1991, Selas et al. 2002 in Singh et al. 2008)) connue pour son action immunosuppressive (Siiteri et Stites, Biol.reprod.,1982,26,1-14).

L'insulin growth factor (IGF1) exerce également des effets sur les capacités de défense immunitaire (Clark Endocrin Rev 1997 18 157-179).

5.2.2. Les prostaglandines

Le rôle utérotonique de la PGF2 α [27,40,41,115].se trouve en partie étayé par les faits suivants. L'administration répétée de prostaglandines 3 à 13 jours après le vêlage accélère l'involution de l'utérus (Lindell et Kindahl 1983) en favorisant l'élimination du contenu utérin [108]. L'injection d'une dose

unique de cloprostenol au 26ème jour du postpartum contribue à réduire la fréquence des écoulements anormaux et des signes anatomopathologiques liées à l'infection utérine. De même, l'isolement d'*Arcanobacter pyogenes* serait moins fréquent quel que soit le statut lutéal au moment du traitement [16]. L'injection unique ou répétée d'une prostaglandine au cours du postpartum contribue à réduire la fréquence des pyomètres [44,95]. Enfin, une injection unique de prostaglandines au 8ème jour du postpartum multiplie par six le pourcentage de vaches manifestant des écoulements vulvaires après le traitement [143]. Il est vraisemblable cependant que ce mécanisme ne soit pas le plus important. L'effet sur la fibre musculaire lisse dépend néanmoins du type de prostaglandine [75] voire de l'espèce animale. Ainsi, chez des brebis ovariectomisées et traitées aux œstrogènes, l'injection de fenprostalène (5 µg/kg) par voie intramusculaire ou sous-cutanée induit une activité myométriale plus longue que celle obtenue par l'injection de 50 mcg/kg d'une prostaglandine naturelle ou de 1 mcg/kg de cloprostenol [51]. Chez la vache, quel que soit le stade du cycle, l'injection de 5 µg/kg d'une prostaglandine naturelle se traduit par une augmentation des contractions myométriales. Semblable effet n'a pas été observé après l'injection d'une prostaglandine de synthèse (cloprostenol 0,1 µg/kg) [120].

L'implication des prostaglandines dans la fonction immunitaire et leucotactique de l'utérus a fait l'objet de nombreuses publications. Ce rôle est essentiellement dévolu au leucotriène (LTB4) d'une part et à la PGE2 d'autre part. L'activité des lymphocytes et des neutrophiles est stimulée par le LTB4 et inhibée par la PGE2 (Rignertz et al. 1982, Nilsson et al. 1991, Robicsek et al. 1991, Roper et Philips 1992, Vaillier et al. 1992). L'ocytocine est connue pour stimuler la synthèse de leucotriènes (Slama et al. 1993). Le LTB4 exerce son effet par l'intermédiaire du système cGMP-protéine kinase C (PKC), cet effet pouvant être atténué par la PGE2 (Vaillier et al. 1992). La PGE2 exerce quant à elle son effet via le système cAMP-protéine kinase (PKA) qui transmet le signal résultant de l'augmentation de la cAMP (Roper et Philips 1992). Sa synthèse est privilégiée au détriment de celle de la PGF2a par les lipopolysaccharides, le BoHV-4, l'*Arcanobacter pyogenes* (Herath et al. Endocrinology 2009 150 1912-1920, Donofrio et al. Reproduction 2007 134 183-197, Davies et al. Reprod Biol Endocrinol 2008 6 e53, Miller et al. Theriogenology 2007 63 972-9810). La PGE est largement impliquée dans le processus de l'inflammation (Sugimoto et Narumiya J Biol Chem 2007 282 11613-11617).

La PGF2a stimule l'activité phagocytaire des neutrophiles (Lewis 2003 in Singh et al. 2008). Sa synthèse par l'endomètre est augmentée lors de challenges bactériens réalisés en postpartum (Uematsu et al. 2002, Herath et al. 2006b in Singh et al. 2008). Les vaches qui présentent des infections utérines ont des concentrations en PGF2a plus faibles que les vaches normales (Nakao et al. 1997, Seals et al. 2002 in Singh et al. 2008).

5.3. Les facteurs d'agression : les germes

5.3.1. Nature des germes

De nombreuses études ont été consacrées à l'étude de la flore bactérienne du tractus génital au cours du post-partum et chez les repeat-breeders. Les germes identifiés sont classiquement reconnus comme étant les facteurs déterminants responsables des infections utérines. Spécifiques ou non du tractus génital, ils sont de nature bactérienne ou virale. Chez les repeat-breeders, la fréquence des examens bactériologiques positifs s'est avérée comprise entre 34 et 95 %.

Ont ainsi été rendus responsables de métrites, divers micro-organismes tels que les virus et plus particulièrement le BHV-4 (Bovine Herpes Virus) [43] dont le rôle immunodépresseur est depuis longtemps reconnu [97]. Comme d'autres herpès virus, le BoHV-4 peut se trouver à l'état latent dans les macrophages (Donofrio G, van Santen VL. A bovine macrophage cell line supports bovine herpesvirus-4 persistent infection. J Gen Virol 2001, 82, 1181-1185) au sein desquels il peut se multiplier sous l'effet et notamment de la PGE et des LPS (Donofrio et al. Reproduction 2008, 136, 361-366). Il présente par ailleurs un tropisme certain pour les cellules endométriales (Donofrio et van Santen 2001).

Divers germes spécifiques ont également été identifiés lors d'infections utérines : *Leptospira species*, *Vibrio foetus*, *Trichomonas foetus* et *Brucella abortus* [26], *Haemophilus somnus* [9,27], *Mycoplasma species* et *Ureaplasma species* [27]. Par ailleurs, de multiples bactéries commensales ou non du tractus

génital, Gram positif et Gram négatif, aérobies ou anaérobies ont été identifiées avec une fréquence variable selon les auteurs, dans des prélèvements utérins effectués au cours des premières semaines suivant le vêlage. Parmi les plus fréquentes, il convient de mentionner *Streptococcus species* [9,53,57,78,80,90], *Clostridium species* [4,3,77,57], *Pasteurella species* [9], *Staphylococcus species* [80,78,53,29], *Pseudomonas aeruginosa* [80,30], *Bacteroides species* [75] et *Proteus species* [80,57]. Certains germes sont davantage rendus responsables de manifestations cliniques : *Escherichia coli* [9,80,74,75,79,58], *Fusobacterium necrophorum* [15,84], *Arcanobacter pyogenes* [68,91,84,90,79,30,57], *Prevotella melanogenicus*.

Quelques études plus spécifiques ont comparé la bactériologie des vaches normales, avec endométrites aiguës et endométrites chroniques. Elles démontrent en cas d'endométrites l'importance respectivement de *Arcanobacter pyogenes* et de *E. Coli* en cas d'endométrites aiguës et des bactéries anaérobies gram négatives telles que *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.* en cas d'endométrites chroniques (Tableau) (Huszenicza et al. 1999, Dohmen et al. 1995). On observera également la prépondérance chez les vaches normales des Streptocoques.

Tableau : fréquence (%) des germes responsables d'endométrites (1) Huszenicza et al 1999, (2) Dohmen et al 1995)

	Vaches normales (n=40)	Endométrite aigue (n=78)	Endométrite clinique (n=101)
	10 j PP (1)	10 j PP (1)	21 jours PP (2)
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	35	76	65
<i>Escherichia coli</i>	55	74	37
Anaérobies Gram négatif	10	48	80
<i>Prevotella melaninogenicus</i> ,			77
<i>Fusobacterium necrophorum</i>			61
Streptococci	88	65	18
Aérobies Gram positif (Peptostreptococci)	20	32	21
Autres (<i>Staph spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i>	43	19	9
<i>Bacillus spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i>)			

Ces études et d'autres ont permis une certaine classification des germes identifiés dans l'utérus au cours du postpartum chez la vache (Williams et al. 2005). Ainsi peuvent être qualifiés de pathogènes *A. pyogenes*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Porphyromonas spp.*, *F. necrophorum*, *E. coli*. A l'inverse les germes suivants sont reconnus comme pathogènes potentiels ou simples opportunistes : *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococci spp.*, *Streptococci spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacillus spp.*, *Proteus spp.*, *Clostridium spp.* Ces observations n'excluent pas l'implication possible du virus BHV4 (Frazier et al. 2002), ou de bactéries intracellulaires obligatoires appartenant au genre *Chlamydia* (Wittenbrink et al. 1994).

Les germes peuvent être associés à la nature des écoulements. Ainsi les écoulements de nature purulente ou mucopurulente sont associés à la présence de *A. Pyogenes*, *F. necrophorum* et de *Proteus*. Les écoulements à odeur fétide sont associés à la présence de *A. pyogenes*, *E. Coli*, *Mannheimia haemolytica* et des streptocoques non hémolytiques (Williams et al ; 2005)

5.3.2. Interprétation des résultats

L'identification d'un germe réalisé à l'occasion d'un examen bactériologique soulève le problème de l'interprétation des résultats obtenus. Multiples sont en effet les facteurs à prendre en considération.

- la méthode de prélèvement : le risque d'une contamination vaginale est réel. C'est ce qui

- fait l'intérêt d'une sonde à trois voies.
- les conditions de stockage et d'envoi des prélèvements comme leur délai d'analyse
 - les diagnostics faussement négatifs peuvent résulter du fait que certaines endométrites signent une réponse de l'utérus à une protéine étrangère (métrite aseptique) ou ... que les prélèvements ont été réalisés après traitement de l'animal au moyen d'antibiotiques.
 - Le germe identifié peut être présent en trop faible quantité.
 - Le prélèvement a pu se décontaminer pendant le transport. Les traces d'antiseptiques présents sur le spéculum ayant servi au prélèvement peuvent en être responsables.
 - Une méthode de culture inadaptée a pu être utilisée pour isoler le germe en cause.
 - Il faut également se rappeler que la guérison clinique ou bactériologique précède habituellement la guérison histologique.
 - La virulence d'un agent infectieux peut résulter d'une contamination massive et brutale. Ainsi dans une étable où les parturientes sont isolées, le contenu bactérien deux jours après le vêlage est d'environ 100.000 bactéries par ml de sécrétion utérine. Il est 150 fois plus élevé dans une exploitation où les conditions d'hygiène en général et celles du vêlage en particulier sont moyennes.
 - La présence d'un germe à un moment donné peut favoriser l'apparition d'un autre. Ainsi, l'identification de *E.Coli* le lendemain du vêlage augmente sensiblement la probabilité d'identifier de *Arcanobacter pyogenes* ou des anaérobies Gram- 14 jours plus tard. Ainsi, parmi les vaches non infectées par *E. coli* le lendemain du vêlage, 30% de ces vaches sont infectées avec *A. pyogenes* 14 jours plus tard. Ce pourcentage est de 90% en cas d'infection par *E. Coli* J1 postpartum. En ce qui concerne les bactéries anaérobies gram négatives, ces pourcentages sont respectivement de 5% et 50% en cas d'absence ou de présence d'*E. coli* le lendemain du vêlage (Dohmen et al. 2000). La présence de *A. pyogenes* est fortement corrélée avec celle des bactéries anaérobies gram négatives, tandis que, à l'inverse, *E. coli* et *Streptococci* sont négativement corrélés avec la présence de *A. pyogenes* (Dohmen et al. 1995).
 - La virulence d'un germe peut également s'extérioriser lors d'association à d'autres bactéries. Ainsi, la présence d'*Arcanobacter pyogenes* est significativement corrélée avec celle du *Fusobacterium necrophorum* et du *Prevotella species* et avec l'absence d'*Escherichia coli* et des Streptocoques. D'une étude réalisée sur 101 vaches atteintes d'endométrites subaiguës ou chroniques, il ressort que le *Bacteroides* spp (de plus en plus souvent classé dans le genre *Prevotella* spp) et le *Fusobacterium necrophorum* ont été isolés dans respectivement 89 et 70 % des cas chez les vaches infectées par l'*A. pyogenes* contre 54 et 45 % chez les vaches non infectées par ce germe. La présence d'*A. pyogenes* contribue à augmenter la gravité et la durée de l'endométrite [45,52,15,75,78] surtout si elle est concomitante de celle de *Fusobacterium necrophorum* ou de *Bacteroides melanogenicus* [84, 83] (Dohmen et Loohuis 1993, El-Azab et al. 1988, Farin et al. 1989) et constatée pendant plus d'une à deux semaines. Le mécanisme de cette action synergique a fait l'objet de plusieurs études. Il a ainsi été démontré que le *Bacteroides melanogenicus* libère dans l'environnement utérin une substance qui prévient la phagocytose et inhibe ce faisant les mécanismes de défense de l'utérus (3). De même, le *Fusobacterium necrophorum* produit une leucotoxine, toxique pour les phagocytes. Ce faisant, ces bactéries se protègent et protègent l'*Arcanobacter pyogènes* contre la phagocytose. A l'inverse, l'*Arcanobacter pyogènes* produit un facteur qui stimule la multiplication du *Fusobacterium pyogènes* Roberts 1967). Ces germes ne peuvent néanmoins envahir l'épithélium utérin que si celui-ci présente des lésions (Kasari et al. 1988). Certains germes peuvent également fournir à d'autres certains éléments essentiels à leur développement comme la vitamine K et des facteurs de croissance (Rotstein et al.1985).
 - Le germe identifié peut également dépendre du moment du prélèvement au cours du post-partum. Le degré de contamination de l'utérus diminue au cours des semaines suivant le vêlage. Selon Griffin, la fréquence des examens bactériologiques positifs décline de 100 % au cours des 15 premiers jours du post-partum à 30 % au cours de la 5ème semaine. De Kruif

identifie 88 % de prélèvements positifs 15 jours après le vêlage et 75 % au 30^{ème} jour du post-partum. L'identification plus fréquente de germes au cours de la deuxième semaine du post-partum qu'au cours de la première correspond à l'élimination des débris caronculaires (lochies), concomitante d'une dilatation cervicale, condition favorable à une contamination d'origine vaginale. La plupart des germes sont progressivement éliminés au cours des premières semaines après le vêlage [19,45] sous l'effet de l'involution cervicale et utérine, de l'expulsion du contenu utérin et de la mobilisation des facteurs de défense de l'utérus, qu'ils soient cellulaires (neutrophiles et macrophages) ou immunitaires (immunoglobulines A, G, M). Aucune relation entre le stade du post-partum et la présence d'un germe anaérobie n'a été observée. A l'inverse, les bactéries gram négatives sont significativement plus fréquemment identifiées au cours de la première semaine du post-partum et les bactéries Gram positives au cours des 20 jours suivants, les bactéries Gram positives étant principalement représentées par les Streptocoques (47 %) et les Gram négatif par *Escherichia coli* (48 %). Au cours du premier mois du post-partum, l'identification de *Arcanobacter pyogenes*, de bactéries anaérobies Gram- et de coliformes est plus fréquent chez les vaches atteintes de rétention placentaire ou d'endométrites. En cas d'endométrite chronique, les coliformes sont moins souvent isolés que *A. pyogenes* ou les bactéries anaérobiques Gram - c'est-à-dire *Bacteroides spp*, *Fusobacterium necrophorum* (19, Frederiksson et al. 1985, Dohmen et Loohuis 1993). Les germes anaérobiques Gram + (*Clostridium*) sont isolés moins fréquemment (Dohmen et Loohuis 1993) ou non selon les auteurs. Il apparaît que plus que la présence à un moment donné d'une infection cliniquement visible et d'un examen bactériologique positif, c'est leur caractère de persistance qui assombrit le pronostic. Plusieurs auteurs insistent sur l'absence de répétabilité de l'identification bactériologique réalisée au cours du post-partum ce qui semble démontré que la cavité utérine se contamine, élimine l'infection et se contamine avec un germe différent de manière répétée au cours des semaines suivant le vêlage. Enfin, signalons que les conditions hygiéniques ou alimentaires (niveau des apports protéiques) des exploitations ne semblent pas influencer la nature des germes identifiés dans l'utérus au cours du post-partum.

5.3.3. Mécanismes d'effets (

La majorité des bactéries n'entraînent habituellement qu'une réaction inflammatoire légère. Il convient néanmoins d'insister sur le rôle délétère plus prononcé des bactéries anaérobiques [75,3,77] et en particulier de *Arcanobacter pyogènes*. Ce germe exprime un facteur de virulence majeur, la pyolysine (Palmer 2001, Billington et al. 1997). Il s'agit d'une protéine capable de former des pores dans les membranes des cellules de l'hôte, entraînant ainsi la lyse cellulaire. La pyolysine est dite cholestérol dépendante, car son action nécessite la présence de cholestérol dans les membranes. Des essais de vaccination dans un modèle murin, avec de la pyolysine détoxifiée, ainsi que l'absence de virulence de souches de *A. pyogenes* mutées, ou déficientes, au niveau de la pyolysine, indiquent que cette molécule est un important facteur de virulence (Jost et al. 2003). Les souches de *A. pyogenes* issues de prélèvements sur des cas cliniques sont toxiques pour des cellules épithéliales utérines en culture *in vitro* (Carlo de Sa Intervet communication personnelle).

Diverses études ont été menées in vivo et in vitro, pour déterminer les effets d'infections utérines naturelles ou induites par inoculation d' *Escherichia coli* ou d'*Arcanobacter pyogenes* (Del Vecchio et al. 1994, Del Vecchio et al. 1992, Seals et al.1997, Slama et al. 1991). La quantité d'endotoxines plasmatiques est proportionnelle aux signes cliniques de la métrite manifestée par les animaux, celle-ci est plus importante en cas de métrite sanieuse que mucopurulente (Dohmen et al. 2000, Peter et al. 1990, Slama et al. 1994). Ces endotoxines sont responsables d'une réduction de la synthèse de PGF2 α et de leucotriènes et du maintien d'une concentration élevée en PGE2. Certains auteurs ont observé que la synthèse de PGE2 par le tissu placentaire était lors de rétention plus importante que celle de la PGF2 α (Bekana et al. 1996, Gros et al. 1987). De même leur concentration dans le liquide utérin est plus importante lors de métrite sanieuse que mucopurulente (Mateus et al. 2003). Cette action s'exercerait soit sur les cellules binucléées de l'allantochorion (20 % de l'ensemble des cellules) connues pour

synthétiser surtout la PGE2, soit sur les cellules mononuclées davantage responsables de la synthèse de la PGF2 α (Gross et Williams 1988) soit encore sur les cellules endométriales des caroncules maternelles (Slama et al. 1994). Le mécanisme d'action des endotoxines a été approché. Elles agiraient sur la phospholipase A2 augmentant ce faisant la disponibilité en acide arachidonique (Bennett et al. 1987) ou au niveau de la cyclooxygénase (prostaglandine H synthetase) en favorisant la formation de peroxydes, précurseurs directs de la PGE2 (Pueringer et Hunninghake 1992). L'augmentation de la PGE2 contribue à réduire la concentration des immunoglobulines utérines, retarde l'involution utérine et a des effets vasodilatateurs (Mateus et al. 2003, Slama et al. 1991).

F. necrophorum est doté d'une activité collagenase (Okamoto et al. 2001) qui pourrait permettre d'induire des lésions au niveau des tissus. Elle sécrète par ailleurs une puissante leucotoxine inhibitrice de la phagocytose (Narayanan et al. 2002, Scanlan et al. 1982), extrêmement active et relativement spécifique des leucocytes de ruminants puisque peu active sur les leucocytes équins, et peu ou pas active sur les leucocytes de porc et lapin.

Les bactéries du genre *Bacteroides*, produiraient une capsule qui empêcherait leur phagocytose. Par ailleurs, elles sécrètent des facteurs dégradant les protéines du complément empêchant ainsi leur opsonisation, et donc leur phagocytose (Botta et al. 1994).

D'autres mécanismes potentiels doivent encore être investigués. Ainsi, in vitro, les neutrophiles collectés in utero ont par rapport aux neutrophiles sanguins des mêmes animaux, un phénotype modifié et une cytotoxicité diminuée, celle-ci résultant d'une réduction de la production en composés oxygénés. Cette réduction des capacités toxiques des neutrophiles peut être due à leurs interactions avec les bactéries et leurs produits mais aussi aux facteurs sécrétés par l'animal en réponse à l'infection comme les métabolites de l'acide arachidonique ou les cytokines. Infectées ou pas, les sécrétions utérines du post-partum ont globalement un effet atténuant sur les capacités cytotoxiques des PMNs (Zerbe et al. 2002).

5.4. Les facteurs prédisposants

A côté du rôle déterminant des bactéries, il importe de rappeler également l'effet prédisposant exercé par divers facteurs individuels ou d'environnement. Il est bien difficile d'en préciser l'importance et le rôle exact compte tenu des conditions d'observations et d'analyses fort différentes dans lesquelles la majorité de ces études ont été réalisées. Nous nous limiterons à comparer nos propres observations réalisées dans des exploitations laitières et viandeuses à quelques-unes autres relatées dans la littérature.

- Les *vaches primipares* de race laitière présentent plus fréquemment une infection utérine. Semblable effet du numéro de lactation n'a pas été observé chez les animaux de race Blanc Bleu Belge. On peut y voir l'effet d'un type de vêlage beaucoup plus standardisé (césarienne) dans cette spéculation. Au contraire, dans la race laitière, l'effet indirect d'un allongement de l'âge du premier vêlage, d'un état corporel excessif, d'une moins grande réponse immunitaire pourraient constituer autant de facteurs médiateurs contribuant à augmenter la fréquence des infections utérines chez les primipares.
- La *saison du vêlage* est sans effet chez la vache viandeuse. Chez la vache laitière par contre, on constate par rapport aux vêlages d'hiver une diminution significative du risque d'infection utérine lorsque les vêlages apparaissent au cours des mois de septembre à novembre. L'effet de la saison est donc connu mais sa pathogénie demeure sujette à controverse. L'hypothèse de l'influence négative exercée par le nombre de vêlages par unité de temps et donc de l'augmentation de la pression d'infection a été suggérée [63] mais cette relation n'a pas été identifiée. L'augmentation de la teneur en urée de la ration de tarissement a été avancée par certains auteurs. D'autres ont proposé l'augmentation du nombre d'accouchements dystociques pendant les mois d'hiver [3,57] et la réduction de la longueur de la gestation pour les vêlages d'été. Ces hypothèses ne sont confirmées ni par notre étude ni par d'autres.
- Le *type de vêlage* exerce une influence. Dans les deux spéculations et par rapport à un vêlage effectué sans intervention, la césarienne contribue à augmenter spécifiquement au cours des 21 à 30

jours du post-partum le risque d'une infection utérine. Pareil effet apparaît d'autant plus contradictoire qu'une telle intervention s'accompagne systématiquement d'une antibiothérapie par voie générale et locale. Sans doute, une telle pratique s'avère-t-elle insuffisante voire incorrectement pratiquée pour prévenir à court terme l'infection et plus efficace à moyen et long terme. Il n'y a par ailleurs pas d'effet du type de vêlage sur la nature clinique (endométrite du 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} degré) de l'infection utérine observée au cours du post-partum. Notre observation confirme cependant la nécessité pour les éleveurs de disposer d'un local approprié pour réaliser cette intervention qui et particulièrement en race viandeuse se généralise de plus en plus. En ce qui concerne les vêlages effectués par traction légère ou forte, le risque d'infections utérines n'est pas significativement différent de celui constaté pour les vêlages effectués sans intervention. Cette observation s'oppose à d'autres qui classiquement reconnaissent aux accouchements dystociques effectués par les voies naturelles un rôle majeur dans l'apparition d'une infection du tractus génital. Les conditions d'étude, les définitions parfois fort différentes accordées par les divers auteurs à la dystocie et à l'infection utérine, le nombre de facteurs pris en considération, les méthodes d'analyse, constituent autant d'explications possibles à ces résultats contradictoires.

- Notre étude confirme les publications antérieures démontrant l'association étroite existante entre la *rétenion placentaire* et l'infection du tractus génital. Cette association est présente dans les deux spéculations quel que soit le stade du post-partum. La durée de l'effet d'une rétention placentaire pourrait résulter d'attitudes différentes des éleveurs quant au délai respecté pour faire traiter leurs animaux et, le cas échéant, du praticien concernant le type de traitement mis en place (extraction manuelle ou non avec ou sans traitement local ou général). Une publication a en effet démontré l'aggravation du risque d'infection utérine avec l'allongement de la durée de la rétention placentaire.

- Il existe une association dans les deux spéculations entre le *retard d'involution utérine* et la présence d'une infection utérine. Il est difficile dans le cas présent de déterminer laquelle de ces deux pathologies constitue la cause ou l'effet. Il est vraisemblable que les deux pathologies peuvent, en fonction de circonstances restant à préciser, jouer un rôle favorisant ou déterminant. L'importance du délai et du degré de l'involution cervicale ne peut être négligée. Il est possible de penser que le degré d'involution cervicale conditionne non seulement le degré de contamination de l'utérus mais aussi celui de l'élimination de cette infection voire la nature de la flore bactérienne commensale ou pathogène, gram-positive ou gram-négative, aérobique ou anaérobique identifiée au cours du post-partum dans l'utérus. Une telle possibilité mériterait d'être étudiée d'autant que des résultats contradictoires ont été rapportés concernant la nature de la flore bactérienne en fonction du stade du post-partum. Le diagnostic de retard d'involution utérine pourrait constituer un symptôme supplémentaire laissant suspecter la présence d'une infection utérine clinique ou subclinique et conforter le praticien dans sa décision de mettre en place un traitement hormonal ou anti-infectieux même en l'absence de signes vaginaux.

- La naissance de *veaux jumeaux* augmente à court terme (21 à 30 jours) le risque de métrites dans les deux types de spéculations.

- L'effet de la *mortalité du veau* rapporté par une publication [65] n'a été observé qu'à moyen et long terme (41 à 50 jours) chez la vache viandeuse. Aucune explication à cette observation ne peut être apportée à l'heure actuelle.

- Nos résultats relatifs aux effets de la *fièvre vitulaire* et du *kyste ovarien* sont en contradiction avec ceux rapportés par d'autres auteurs. Alors que nous n'observons aucune relation entre ces pathologies et les infections utérines, certaines publications ont fait état d'associations existantes entre la fièvre vitulaire [25,38,48,65] ou les kystes ovariens [24,48] et ces infections.

- L'alimentation. Une dysnutrition est susceptible d'entraîner différentes modifications tissulaires. L'hypocalcémie ou une insuffisance protéique perturbe l'activité normale du myomètre. Une carence en vitamine A entraîne l'hyperkératinisation de l'endomètre et entraîne donc l'apparition d'un milieu favorable à la multiplication des bactéries. La carence en Cu, Zn et Fe et l'excès de Cu diminuent l'indice cytophagique et l'indice phagocytaire. La carence en protéines diminue le nombre de phagocytes.

6. Conséquences

La gravité des conséquences d'une infection utérine dépend non seulement de la nature ou de la concentration du ou des germes en cause mais également du statut métabolique de l'animal concerné (Peter et al. 1990).

Les études menées au sein de notre service nous donnent à penser que chez la vache laitière ou viandeuse une endométrite diagnostiquée 20 à 50 jours postpartum se traduit par une réduction significative ou non du pourcentage de gestation en première insémination et par un allongement de l'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante (Tableau 2). Cependant après modélisation impliquant divers facteurs prédisposants aux métrites, l'infection ne constituerait pas dans les conditions de notre étude un facteur essentiel de risque d'infertilité ou d'infécondité. Nos résultats confirment d'autres observations (Hartigan et al. 1977, Martinez et Thibier 1984b, Holt et al. 1989) mais s'opposent quelque peu au rôle négatif attribué par la majorité des auteurs aux infections du tractus génital sur la fertilité que celle-ci soit exprimée par le taux de gestation en première insémination ou par le nombre nécessaire à l'obtention d'une gestation. Ainsi Miller observe une réduction de 15 % du taux de réussite en 1^{ère} insémination (32 vs 47 %) Dohmen de 13 % (41 vs 54 %), Morton de 6 % (43 vs 49 %) (Miller et al. 1980, Morton 2000; Dohmen et al. 1994). En terme de fécondité, Fourichon conclut d'une métaanalyse à un allongement de la période d'attente de 7 jours et de l'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante de 17 à 20 jours (Fourichon et al. 2004). Ces conséquences peuvent également dépendre du germe en cause (Dohmen et al. 1994) et de la durée de l'infection provoquée par ce germe (Huszenicza et al. 1999). Ces observations concernent *Arcanobacter pyogenes*.

Cette disparité des résultats n'est peut-être qu'apparente. En effet, la plupart des études ne rapportent que des effets bruts c'est-à-dire non corrigés pour l'effet d'autres facteurs. Par ailleurs, les critères de définition ou les méthodes et délais de diagnostic voire les traitements éventuels des infections génitales sont fort différents d'une étude à l'autre. D'autres que nous ont reconnu l'importance du moment du diagnostic. Ainsi l'effet des métrites est plus grave si elles sont diagnostiquées après qu'avant le 20^{ème} jour du post-partum. De même les traitements réalisés après le 40^{ème} jour du post-partum sont moins opérants que ceux réalisés avant ce stade (Pepper et Dobson 1987). L'effet des métrites varie aussi selon leur gravité (Miller et al. 1980). L'effet des métrites peut également dépendre du statut ovarien dont elle s'accompagne ou qu'elle entraîne.

La métrite puerpérale s'accompagne d'une croissance plus lente du premier follicule dominant et d'une moindre synthèse d'oestradiol. De même la progestéronémie observée après l'ovulation de ce premier follicule dominant est plus faible (Sheldon et al. Reproduction 2002 123 837-845 ; Williams et al. Theriogenology 2007 68 549-559). Ces modifications hormonales résulteraient des effets des PAMPs et des médiateurs de l'inflammation sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Il est intéressant de noter qu'une infection utérine n'altère pas la sécrétion de la FSH. Une croissance folliculaire peut donc apparaître au cours des premières semaines postpartum (Sheldon et al. 2002). Chez la brebis, il a été démontré que les LPS suppriment la libération de la GnRH, de la LH et la sensibilité hypophysaire à la GnRH (Karsch et al. Stress 2002 5 101-112 ; Battaglia et al. Biol Reprod 2000 62 45-53). On a également observé que les animaux présentant une infection utérine avaient une concentration intrafolliculaire en LPS supérieure à celle des animaux sains (Herath et al. Reproduction 2007 134 683-693). La présence de LPS contribuerait à réduire la synthèse d'oestradiol par les cellules de la granuleuse (Herath et al. 2007). L'activité des cellules de la granuleuse est également altérée par les cytokines (Spicer et al. Domest Anim Endocrinol 1994 11 25-34). Ces molécules sont également de nature à réduire la synthèse de progestérone ((Okuda et al. Reprod Biol Endocrinol 2003 1 e95). Une endométrite est également de nature à favoriser la synthèse de PGE au détriment de la PGF2a et ainsi supprimer la lutéolyse ((Herath et al. 2009).

7. Traitements

Malgré l'augmentation sans cesse croissante du nombre de substances anti-infectieuses ou hormonales utilisées dans le traitement des infections utérines, force est de reconnaître que les avis divergent quant à l'efficacité voire l'utilité des divers traitements potentiels des infections utérines. Si

certaines ont enregistré un effet positif des traitements sur la fertilité des vaches, d'autres au contraire n'ont obtenu aucune amélioration. Il faut y voir plusieurs raisons.

- La première doit être trouvée dans le fait que les méthodes d'évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique anti-infectieuse et/ou hormonale sont peu harmonisées et rendent donc difficiles les comparaisons.
- D'autre part, peu d'études ont été consacrées aux effets des facteurs propres à l'animal tels que l'âge, l'état corporel, la manifestation antérieure ou non d'une pathologie telle qu'un accouchement dystocique, une fièvre vitulaire, une rétention placentaire, conditions susceptibles d'influencer l'efficacité d'un traitement.
- Par ailleurs, les publications relatives aux traitements des métrites ne font habituellement pas état des résultats observés sur des groupes témoins quoique certaines exceptions méritent d'être mentionnées.
- Enfin, les études font rarement appel à des méthodes standardisées non seulement de diagnostic mais aussi de délai. Nous avons eu l'occasion de préciser les avantages et inconvénients de chaque méthode potentielle.
- On ne peut négliger la possibilité d'autoguérison. Ainsi selon Steffan (1984) et Sutton (1994), cette possibilité d'autoguérison concernerait une femelle sur trois environ.
- La décision thérapeutique peut également prendre en considération sa rentabilité.
-

7.1. Les traitements anti-infectieux

7.1.1. Choix de la voie d'administration

7.1.1.1. Le traitement systémique

a. Avantages et inconvénients

Il permet d'obtenir des concentrations d'antibiotiques dans la lumière utérine et les tissus utérins semblables ou même supérieures à celles du plasma. Par ailleurs, les antibiotiques utilisés par cette voie se distribuent beaucoup mieux à l'ensemble du tractus génital qu'après une administration intrautérine. Leur répartition dans la paroi utérine n'est pas influencée par la présence de membranes fœtales ou d'un contenu purulent. Enfin, des traitements répétés peuvent être effectués sans risque d'interférences avec la fonction leucocytaire, sans risque d'induction de lésions endométriales ou d'une surinfection utérine, conséquences potentielles bien démontrées chez la jument surtout si les traitements ont été réalisés dans un utérus sous influence progestéronique.

L'administration d'antibiotiques par voie générale suppose néanmoins des injections répétées étant donné la demi-vie parfois courte de certains antibiotiques et leur élimination plasmatique plus rapide. Elle sera préférentiellement utilisée lorsqu'un état septicémique est suspecté, ce traitement permettant tout à la fois de traiter ce dernier mais aussi la pathologie utérine qui en est responsable.

b. Nature des traitements

Les pénicillines [10,62,102] semblent être les antibiotiques de choix pour traiter les infections utérines par voie générale. Elles seront injectées par voie intramusculaire deux fois par jour à la dose comprise entre 20 et 30.000 UI par kg [10,89,102]. En cas d'échec thérapeutique, cet antibiotique peut avantageusement être remplacé par le ceftiofur à la dose bi-journalière de 1 à 2 mg / kg. Ainsi, le traitement de 330 vaches présentant au cours des 10 premiers jours du postpartum une température supérieure ou égale à 39.5°C au moyen de 1 mg/kg pendant 3 jours s'accompagne dans 56 % des cas d'une chute de la température dans les 9 à 10 jours suivants (vs 29 % des cas chez les animaux non traités). L'OR de l'effet est de 3 si un écoulement purulent est présent au moment de la mise en place du traitement (Zhou et al. 2001). Par contre, l'efficacité de l'utilisation par voie générale de l'oxytétracycline a été remise en question [9,10].

Remarque : il n'existe pas à notre connaissance d'antibiotiques utilisables par voie générale possédant une AMM pour les infections utérines.

7.1.1.2. L'instillation intra-utérine

Le recours à l'administration utérine relève du principe qu'un germe est d'autant plus sensible au traitement qu'il est combattu à l'endroit même où il entraîne les signes cliniques. L'emploi d'un antibiotique peut être envisagé lorsqu'il permet d'obtenir localement des concentrations supérieures à la CMI du ou des germes isolés dans l'utérus. On estime habituellement qu'un maintien de telles concentrations pendant 4 à 6 heures et pendant 8 à 24 heures sont efficaces respectivement lors d'administration intra-utérine d'antibiotiques sous forme d'oblets ou d'administration par voie parentérale. Le volume de la solution injectée sera idéalement adapté à celui de l'utérus : 50 à 200 ml selon le degré de rétraction de l'utérus au cours de l'involution utérine.

L'injection intra-utérine présente certains *inconvenients*. L'antibiotique n'agira essentiellement qu'à l'endroit d'injection. En plus, d'autres endroits du tractus génital tels que les oviductes fréquemment atteints par l'infection [54] ou les couches plus profondes de l'endomètre ne seront pas systématiquement exposés aux antibiotiques utilisés. L'administration locale d'antibiotiques peut contribuer à diminuer les moyens de défense de l'utérus en réduisant l'activité phagocytaire des polynucléaires [152]. L'injection intra-utérine n'exclut pas la possibilité de résorption par la paroi utérine de l'antibiotique et soulève donc d'une part la difficulté de maintenir des concentrations inhibitrices minimales efficaces pendant un temps suffisamment long et d'autre part comme l'administration par voie générale le problème des résidus dans le lait [62,64].

7.1.2. Choix du moment du traitement

Quelques publications ont fait état de l'efficacité d'un *traitement préventif* de l'utérus au moyen d'antibiotiques administrés par voie locale dans les 24 heures suivant l'accouchement. A l'inverse, comparée à une intensification des mesures hygiéniques au moment du vêlage, l'administration d'oblets d'antibiotiques s'est révélée contre indiquée [150]). De même, de Kruif a remis en question l'efficacité d'un traitement préventif systématique au moyen d'antibiotiques ou de dérivés iodés au 15^{ème} jour du postpartum [35].

Le choix du moment d'un *traitement curatif* revêt une importance certaine. Il doit tenir compte du stade du post-partum et du cycle. D'une manière générale on se souviendra que la précocité (avant le 40^{ème} jour du post-partum) du traitement a plus d'effet exprimé en terme de pourcentage de gestation en 1^{ère} insémination ou en terme d'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante que sa nature (oestrogènes ou prostaglandines associés ou non à des agents anti-infectieux) [109,31]. La précocité du traitement trouve également sa justification dans le fait qu'un traitement réalisé avant le 50^{ème} jour postpartum réduit de moitié le risque de réforme de l'animal (BEAUDEAU 1994). Cependant, le traitement devrait être sélectif c'est-à-dire faire suite à un diagnostic aussi précoce que possible, aucun effet positif n'ayant été rapporté à l'encontre de traitements systématiques réalisés au cours du postpartum [20,35,49]. D'autres facteurs doivent également être pris en considération :

- On a démontré que l'administration d'antibiotiques ou d'antiseptiques au cours des jours suivant le vêlage s'accompagnait d'une réduction de l'activité phagocytaire [76,152].
- La démonstration du caractère anaérobique du milieu utérin [9] exclut l'utilisation des aminoglycosides (gentamycine, néomycine, streptomycine, kanamycine). Ces antibiotiques ont en effet besoin d'oxygène pour pénétrer dans la bactérie.
- Il est également reconnu que les sulfonamides, les aminoglycosides et la nitrofurazone sont inefficaces en présence de sécrétions lochiales renfermant un maximum de débris cellulaires.
- Il a été démontré par ailleurs que diverses bactéries isolées dans l'utérus au cours des quatre premières semaines de l'utérus synthétisent une pénicillinase, ce qui élimine la possibilité d'utiliser des pénicillines à ce moment du postpartum [9,10,108]. Elles seront avantageusement remplacées par les céphalosporines bactéricides et peu toxiques, actives contre les germes gram + y compris contre celles produisant des pénicillinases mais

également contre les germes gram - tels *l'Actinomyces.pyogenes* et le *Fusobacterium necrophorum*. Cependant le coût des céphalosporines seraient peut être de nature à freiner leur utilisation.

- Puisque l'instillation locale intra-utérine de solutions iodées au cours du cycle peut entraîner un raccourcissement si elle est réalisée au cours de sa première moitié [107,93] ou un allongement si elle est effectuée plus tardivement soit après le 15ème jour du cycle [56,107,126] , ce traitement sera donc préférentiellement réalisé pendant la phase œstrale du cycle ou au cours des 24 à 48 heures suivantes. Selon certains auteurs, mais pas pour d'autres, elle s'accompagne d'une amélioration de la fertilité de vaches repeat-breeders [83] ou inséminées pour la première fois [107]. L'état d'imprégnation oestrogénique contribue en effet à augmenter l'hyperémie de l'endomètre et donc l'afflux leucocytaire. Il favorise par ailleurs la perméabilité du canal cervical et facilite donc l'introduction de la sonde utilisée pour effectuer l'instillation. Le traitement réalisé le lendemain des chaleurs permet de confirmer simultanément l'ovulation et limite les interférences potentielles de la solution utilisée avec le sperme.

7.1.3. Choix de l'agent antimicrobien

7.3.1.1. Les antiseptiques

Les antiseptiques consistent surtout en dérivés iodés, chlorés ou de l'oxyquinoléine (Tableau 3). Leur utilisation constitue une alternative intéressante à celle des antibiotiques étant donné leur coût plus faible. Leurs propriétés bactéricides et hypercriniques justifient leur emploi dans les cas graves de métrites s'accompagnant d'écoulements purulents abondants.

7.3.1.2. Les antibiotiques

Le choix de l'antibiotique dépendra du *germe identifié*. Le recours à un antibiotique à large spectre constitue une démarche logique dans le cas d'endométrites isolées ou sporadiques. Il apparaît que dans l'ordre, la gentamycine, la kanamycine, l'ampicilline et l'érythromycine devraient être préférentiellement utilisées puisque dans plus de 70 % des cas les germes isolés se sont révélés sensibles à ces antibiotiques. On a déjà évoqué les raisons de l'efficacité limitée des aminoglycosides (gentamycine) et des pénicillines au cours du premier mois du postpartum (milieu anaérobie et synthèse de pénicillinase). Les tétracyclines constitueraient le traitement de choix de l'utérus au cours du postpartum car outre leur large spectre d'activité, elles sont actives en présence d'un contenu purulent et lorsque la concentration en oxygène est réduite [9,10,62,104]. Elles seront préférentiellement diluées dans de l'eau ou de la polyvinylpyrrolidone plutôt que dans du propylène glycol, ce solvant pouvant entraîner une nécrose superficielle de l'endomètre [104] ou exercer un effet tocolytique [124]. Leur utilisation journalière ou tous les deux jours à la dose de 500 mg voire 3 à 5 g dans une solution portée à 40-45°C a été recommandée [62,104,111,137]. La sensibilité de *l'Actinomyces pyogène* aux beta-lactames, aux macrolides et aux tétracyclines a été démontrée in vitro [26,100]. L'utilisation de la pénicilline à la dose de 800.000 à 1 million d'unité dans une solution de 40 ml d'eau [137] a été recommandée. Plus récemment, on a proposé la mise en place in utéro de deux oblets gynécologiques (Oblicure ND) à base de 250 mg céfapirine (active contre *A.pyogenes* et autres bactéries anaérobies Gram- et de 250 mg de mecillinam (acide semi-synthétique dérivé de la pénicilline actif contre *E.coli*) (Loohuis 1998 Le Nouveau peripartum, SFB 1998,155-166). La firme Virbac a commercialisé le Métrijectyl, solution de 100 ml injectable par voie intra-utérine renfermant 2,5 g d'ampicilline et 2,5 millions d'UI de colistine. Cette solution s'est avérée être non spermicide. La simultanéité possible de l'insémination et du traitement éviterait donc au praticien de revenir le lendemain pour traiter l'animal.

Le metricure METRICURE® renferme de la céfapirine, substance active contre les principaux germes responsables des métrites chroniques. La CMI de cette substance est comprise selon le germe 0.12 et 0.25µg/ml. Son activité est préservée dans les conditions du milieu utérin. Sa formulation hydrique lui assure une dispersion optimale dans l'utérus et permet l'obtention après instillation de concentrations endométriales de 66 µg/g. Quatre heures après instillation, la concentration moyenne en céfapirine est 40 fois supérieure à la CMI des 3 principales bactéries impliquées (9.5µg/g). Elle est encore 100 fois

supérieure à la CMI 8 heures après l'instillation. Le passage plasmatique de la cephapirine est limité puisque 8 heures après une instillation intra-utérine, la concentration plasmatique est 100 fois inférieure à celle de l'endomètre. De même le temps d'attente dans le lait est nul. Le métricide n'est pas spermicide ce qui en autorise l'utilisation préventive. Il n'induit par ailleurs aucune lésion endométriale. (Fournier Intervet, Communication personnelle).

Le choix de l'antibiotique dépendra aussi de sa *concentration minimale inhibitrice* vis-à-vis du germe impliqué. Elle peut dépendre de la voie d'injection. Ainsi dans le cas de l'*Actinomyces pyogène*, des doses journalières de pénicilline respectivement égales à 1 million UI et de 10 à 20000 UI/kg ont été recommandées lors d'instillation intra-utérine ou par voie générale [149]. L'administration locale de tétracycline (4 à 6 g/jour) sera préférée à son administration parentérale, celle-ci ne permettant pas d'obtenir des concentrations inhibitrices minimales suffisantes pour traiter une infection par l'*Actinomyces pyogène* [149]. Certains auteurs ont néanmoins proposé son utilisation par voie intraveineuse à la dose bi-journalière et pendant 5 jours de 11 mg/kg [21]. Les CIM de divers antibiotiques à l'encontre de l'*Actinomyces pyogène*, isolé dans les sécrétions utérines de vaches ayant présenté une rétention placentaire ou une métrite, ont récemment été déterminées (Tableau 4) [32]. Cette étude démontre la résistance particulièrement élevée de ce germe, isolé de sécrétions utérines, à l'oxytétracycline et à l'association sulfadiazine/trimethoprim.

Il sera également fonction des *propriétés pharmacologiques* de l'antibiotique [151]. Une grande disparité existe en effet en ce qui concerne la demi-vie plasmatique (Tableau 5) et le volume apparent de distribution (Tableau 6) des antibiotiques c'est-à-dire le rapport entre la quantité d'antibiotiques qui se distribue dans les tissus et sa concentration plasmatique. Ce rapport s'exprime en L/kg ou en pourcentage du poids corporel. Plus ce rapport est élevé et mieux l'antibiotique se distribue dans les tissus.

7.1.4. Résidus dans le lait

Le recours aux antibiotiques ou aux antiseptiques pour le traitement des infections utérines pose le problème de leurs résidus dans le lait [14]. La résorption d'antibiotiques au travers de la paroi utérine dépend néanmoins de plusieurs facteurs inhérents à l'utérus et à l'antibiotique et dont l'importance relative reste à préciser ce qui rend difficile la détermination exacte des délais d'attente à respecter en cas de traitements intra-utérins.

La résorption est plus importante lors d'inflammation de l'utérus ou en phase d'imprégnation oestrogénique naturelle ou induite [7,8]. Semblable observation a été faite chez la jument après induction préalable d'une irritation endométriale au moyen de dérivés iodés [3]. Au cours des premiers jours suivant le vêlage et malgré une surface d'absorption et un degré de vascularisation de l'utérus plus important, l'absorption d'antibiotiques tels que l'oxytétracycline, la pénicilline ou la streptomycine se trouvent atténués [101,117] ce qui rend difficile l'obtention de concentrations optimales au niveau tissulaire [61]. La résorption de la sulfaméthazine ne serait par contre pas modifiée [117].

La structure moléculaire de l'antibiotique peut également influencer son absorption. Ainsi, la forme chélatée de l'oxytétracycline traverse moins complètement la paroi utérine que sa forme non-chélatée à la dose de 4 mg/kg et serait donc à conseiller pour les traitements intra-utérins des endométrites de la vache en lactation. Enfin, la nature de la solution d'antibiotique injectée dans l'utérus revêt une importance pratique. Par exemple, la gentamycine en solution saline est chez la vache beaucoup moins absorbée que sa solution aqueuse.

Quelques essais cliniques ont été effectués pour préciser l'importance du problème [64]. Ils ont été consignés dans le tableau 7. Etant donné le faible nombre d'animaux utilisés, ces résultats doivent être considérés comme indicatifs. D'autres déterminations ont également été réalisées. L'injection intra-utérine de 100 ml d'une solution à 10 % d'iode entraîne pendant 4 jours une concentration dans le lait d'iode supérieure à 300 µg/l. L'injection intra-utérine de 1 million d'UI de procaine pénicilline G n'entraîne aucun résidu détectable dans le lait prélevé lors de la seconde traite suivant l'instillation utérine [89]. L'instillation de 600 mg d'oxytétracycline n'entraîne aucun résidu dans le lait 24 heures plus

tard [88]. L'ampicilline injectée dans un utérus involué après dilution dans une solution de 60 ml d'eau à la dose de 2 g n'entraîne aucun résidu dans le lait [29]. Parmi divers antibiotiques utilisés à des concentrations variables telles que 600 mg d'oxytétracycline, 1 million UI de pénicilline procaine, 1,6 million UI de pénicilline procaine et 2 g de dihydrostreptomycine, 1 million UI de pénicilline potassique, 1 g de dihydrostreptomycine) instillés au moyen d'une solution de 30 ml d'eau distillée en solution aqueuse 21 à 35 jours postpartum, seule la pénicilline procaine a été détectée dans le lait de la première traite suivant l'injection chez 7 vaches sur 56 ainsi traitées. Aucun antibiotique ne fut détecté dans le lait des traites suivantes. Par ailleurs, tous ces antibiotiques avaient disparu de la lumière utérine 42 heures après l'instillation. Plus récemment la société Virbac a commercialisé le Metrijectyl renfermant 2,5 g d'amicilline et 2,5 millions UI de colistine. Ce produit ne souffre d'aucun délai d'attente dans le lait. Chez les animaux de boucherie, le délai d'attente est de 7 jours. Ce produit offre par ailleurs l'avantage de pouvoir être utilisé lors de l'insémination car il est non spermicide.

7.1.5. Essais thérapeutiques

(McDOUGALL S. Effects of periparturient diseases and conditions on the reproductive performance of New Zealand dairy cows. New Zealand Veterinary Journal 2001a, **49 (2)**, 60-67; McDOUGALL S. Effect of intrauterine antibiotic treatment on reproductive performance of dairy cows following periparturient disease. New Zealand Veterinary Journal 2001b, **49(4)**, 150-158)

7.1.6. AB enregistrés pour une utilisation intrautérine en Belgique en 2004

Référence : <http://www.cbip-vet.be/fr/texts/FIUTOOL1AL2o.php>
www.cbip-vet.be (consulté le 27 septembre 2010)

- CHLORTETRACYCLINE 2000 U-BATON ERNST (Friedrich Ernst)
 - chlortétracycline chlorhydrate: 2.000 mg bâton iu
 - Posologie: Bo: 1000 - 2000 mg/animal
 - Viande: 10 j, Lait: 4 j
- EMDOMETRIN 2000 (Emdoka)
 - chlortétracycline chlorhydrate: 2.000 mg bâton iu
 - Posologie: Bo: 1.000 - 2.000 mg
 - Viande: 10 j, Lait: 4 j
- METRICURE (Intervet)
 - céfapirine (benzathine): 500 mg suspension iu (Céphalosporine)
 - Posologie: Bo: 500 mg
 - Viande: 2 j, Lait: 0 h
- METRICYCLIN (Kela Laboratoria)
 - chlortétracycline chlorhydrate: 1 g comprimé (oblet) iu
 - Posologie: Bo: traitement préventif: 1 g traitement curatif: 1 - 2 g
 - Viande: 10 j, Lait: 4 j
- OBLETS GYNECOLOGIQUES (VMD)
 - chlortétracycline chlorhydrate: 1.000 mg comprimé iu
 - Posologie: Bo: 1.000 mg (1 - 3 j)
 - Viande: 7 j, Lait: 3 j

7.2. Les substances hormonales

L'activation des mécanismes de défense de l'utérus dépend étroitement de son état d'imprégnation hormonale. Ainsi, l'utérus est beaucoup plus sensible à l'infection lorsqu'il est soumis à une influence progestéronique qu'oestrogénique, l'absence d'imprégnation hormonale exerçant quant à elle un effet négatif moindre qu'une imprégnation progestéronique. Cliniquement, cette observation se trouve indirectement confirmée par le fait que des vaches atteintes de pyomètre présentent non seulement beaucoup plus souvent un corps jaune [45,74,94] mais que leur progestéronémie est également plus

élevée (10,6 vs 6,6 ng/ml) [94].

La reprise aussi précoce que possible d'une activité ovarienne après le vêlage se trouve également justifié par le fait que le pourcentage de gestation en première insémination est d'autant plus élevé que le nombre d'œstrus manifesté auparavant par l'animal est important.

Ces rappels permettent de comprendre et justifient la recherche aussi précoce que possible d'une imprégnation oestrogénique de l'utérus, objectif qu'il est possible d'atteindre indirectement par l'administration de prostaglandines ou de gonadolibérines et directement par l'injection d'œstrogènes. On ne peut non plus dans certains cas négliger l'effet potentiel de l'ocytocine pour favoriser l'élimination du contenu utérin.

7.2.1. Les prostaglandines

7.1.2.1. Essais cliniques

La mise à profit de l'effet lutéolytique des prostaglandines constitue la principale indication de leur utilisation en cas d'activité lutéale pour le traitement des infections utérines chroniques chez la vache. Utilisées en dose unique ou répétée à une semaine d'intervalle, en association ou non à un traitement anti-infectieux, leur efficacité a été à plusieurs reprises démontrée pour le traitement des infections utérines chroniques s'accompagnant d'une activité lutéale. La majorité des auteurs mettent en doute l'efficacité possible d'une PGF_{2a} en l'absence de corps jaune (Kundig et al. 1990, Leblanc et al. 2002, Burton et al. 1987, Steffan et al. 1984, Youg et al. 1984). D'autres estiment au contraire que la PGF_{2a} puisse malgré tout avoir un effet (Steffan et al. 1984, Thibier et Steffan, 1985, Del Vecchio et al. 1988, Bonnett et al. 1990, Pepper et Dobson 1987).

Les prostaglandines demeurent le traitement de choix du pyomètre. Une injection permettrait d'obtenir la guérison et une culture bactérienne négative chez 90 % des vaches. Une seconde injection 7 à 14 jours plus tard est parfois nécessaire. Une fertilité normale est obtenue chez la majorité des patientes. (Youngquist et Shore 1997, Ott et Gustaffson 1981, Fazeli et al. 1980). L'association d'antibiotiques administrés par voie intra-utérine ou systémique n'apporte aucune amélioration du taux de guérison. Comparées à d'autres traitements anti-infectieux ou hormonaux (oestrogènes) par exemple, les prostaglandines s'avèrent avoir une efficacité comparable sinon supérieure (Murray et al. 1990, Paisley et al. 1986, Pepper et Dobson 1987, Sheldon et Noakes 1998, Callahan et Horstman 1987, Steffan et al. 1984, Glanvill et Dobson 1991).

Plus récemment (Melendez et al. 2004), une étude a comparé l'effet d'une double dose de 25 mg de PGF_{2a} (dinoprost) administrée au 8^{ème} jour du post-partum à 100 vaches ayant été traitée au moyen de ceftiofur durant les jours 3 à 7 du post-partum pour avoir présenté une rétention placentaire et un utérus élargi avec des écoulements nauséabonds. Une différence de 7 mm du diamètre des cornes utérines examinées par échographie a été observée au 12^{ème} jour du post-partum chez les primipares. Les multipares n'ont présenté aucune différence significative.

D'autres schémas thérapeutiques ont été envisagés sur une base plus systématique voire préventive impliquant l'ensemble du troupeau. Ils consistent en l'injection d'une prostaglandine naturelle ou de synthèse, unique ou répétée, 14 à 40 jours après le vêlage (Tableau 8.). Une amélioration significative de la fertilité exprimée par le pourcentage de gestation en première insémination [44,87,145,146,147] ou par l'index de fertilité [12] a été observée par certains auteurs mais pas par d'autres. Le mécanisme de cet effet demeure encore peu expliqué d'autant qu'il se manifesterait même en l'absence d'une activité lutéale au moment de l'injection de la prostaglandine. A l'inverse, la présence d'une activité lutéale au moment de l'injection d'une prostaglandine améliore [98] ou non [53] les résultats. A l'exception de quelques-uns, la majorité des auteurs n'ont enregistré aucune amélioration des paramètres de fécondité tels que l'intervalle entre le vêlage et la première chaleur, le vêlage et la première insémination ou le vêlage et l'insémination fécondante (Burton NR, Lean IJ. Investigation by meta-analysis of the effect of prostaglandin F_{2a} administered post-partum on the reproductive performance of dairy cattle. Vet.Rec.1995,136,90-94). Ces résultats mitigés doivent néanmoins être corrigés par certaines observations plus particulières.

- Il existe des différences entre troupeaux. Ainsi, l'effet améliorateur de la fertilité ne se

manifesterait que dans les troupeaux dont le pourcentage de gestation est inférieur à 50 %. L'augmentation du niveau de production laitière pourrait par ailleurs masquer l'effet améliorateur potentiel. En effet, celle-ci serait de nature à réduire la balance énergétique et donc à perturber le processus de la croissance folliculaire et de l'activité lutéale.

- Il existe également des différences selon le numéro de lactation des animaux. Ainsi un effet positif n'a été observé après un accouchement dystocique que chez des vaches en 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} lactation. Chez la vache allaitante, il n'a été constaté que chez les pluripares. Semblable effet du numéro de lactation n'a pas été observé par d'autres auteurs [96]. Il serait indépendant de la saison du vêlage [95]. Le traitement spécifique des vaches ayant présenté un accouchement dystocique, une rétention placentaire et/ou une infection utérine s'accompagne [12,43,87,95] ou non [5,53] d'une amélioration des performances de reproduction. Un allongement de l'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante a même été rapporté par Stevenson et Call [133].

Les conditions expérimentales et les résultats différents observés ont conduit certains auteurs à réaliser une méta-analyse relative aux 10 principales publications faisant état de l'utilisation de prostaglandines au cours du postpartum pour étudier l'effet du traitement sur le pourcentage de gestation en première insémination chez 4052 vaches réparties en 24 essais cliniques et sur l'intervalle entre le vêlage et la l'insémination fécondante chez 2646 vaches réparties en 21 essais cliniques. Il en résulte qu'indépendamment de la présence ou non de complications génitales, l'injection d'une prostaglandine au cours des 40 premiers jours du postpartum ne s'accompagne d'aucun effet significatif du taux de gestation en première insémination. Le traitement s'accompagne d'une réduction significative de l'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante chez 54 % des vaches traitées (réduction moyenne de 3,3 jours) et 59 % des vaches à problèmes (réduction moyenne de 2,6 jours). Les auteurs insistent sur l'intérêt d'une étude ultérieure plus spécifique de l'effet d'un traitement au moyen d'une prostaglandine en fonction de la nature du problème manifesté par les animaux, condition préalable sine qua non pour définir des critères de sélection des animaux susceptibles de faire l'objet de ce traitement.

7.1.2.2. Mécanismes de l'effet potentiel des prostaglandines

Les justifications du traitement des infections utérines au moyen d'une prostaglandine au cours des premières semaines du postpartum seraient au nombre de quatre.

La mise à profit des *propriétés ocytotiques* de la prostaglandine F2alpha demeure sujette à caution au cours de la période d'involution utérine (Burton 1986, Eiler et al. 1984, Kundig et al. 1990, Kundig et al. 1990b, Thun et al. 1993). L'absence d'effet utérotonique de 25 voire 50 mg de dinoprost administré par voie IM (Burton 1986, Kundig et al. 1990) n'est pas surprenant compte tenu de la concentration élevée en PGFM durant les premiers jours du post-partum ((Edqvist et al. 1978, Madej et al. 1984, Nakao et al. 1997). A l'inverse, l'injection IV de 25 mg de dinoprost induit l'apparition de contractions utérines au bout de 15 à 20 minutes (Gajewski et al. 1990). Cet effet est considérablement réduit après le 3^{ème} jour du post-partum (Kundig et al. 1990, Thun et al. 1993). L'injection de 0,25 mg de cloprosténol le lendemain du vêlage n'induit que peu d'effets myométriaux (Kundig et al. 1990). Il en est de même du fenprostalène dont la concentration maximale est observée 10 heures après l'injection et dont la demi-vie est de 18 à 23 heures (Burton et al. 1987, Gilbert et Schwark 1992). Des injections répétées par voie IM ou IV de 1 voire 2 mg de fenprostalène au cours des premiers jours du post-partum ne s'accompagnent d'aucun effet utérotonique (Burton 1986, Eiler et al. 1989).

Ainsi 19 à 23 jours après le vêlage, cet effet enregistré par des mesures de pression intra-utérine demeure nul (cloprosténol 500 µg IV, luprostirol 15 mg IV, tiaprost 525 µg IV) voire très limité (dinoprost 25 mg IV) dans le temps et en intensité. Chez des animaux cyclés, des effets contradictoires ont été observés. La majorité des auteurs s'accordent pour dire que l'effet utérotonique d'une PGF2 ne peut s'observer que si l'animal est en phase d'imprégnation oestrogénique (Burton 1986, Eiler et al. 1984, Garcia-Villar et al. 1987, Rodriguez-Martinez et al. 1987). D'autres au contraire observent un effet marqué quelque soit la phase du cycle (Hirsbrunner et al. 1998, Hirsbrunner et al. 1999, Hirsbrunner et al. 2003) : en phase lutéale l'injection IM de 150 µg de cloprosténol s'accompagne d'une augmentation

de l'amplitude mais non point de la fréquence des contractions utérines, cet effet étant plus marqué après injection de 300 µg. La présence d'une compétition entre les récepteurs lutéaux et myométriaux après injection d'une dose lutéolytique pourrait expliquer que dans ce cas l'absence de saturation des récepteurs myométriaux empêche l'obtention d'une réponse contractile maximale (Stellflug et al. 1977).

L'absence d'effets de la PGF2a n'est pas surprenant compte tenu de la rapidité de son métabolisme (Granstrom et Kindahl 1982, Samue »lson et al. 1975) et de l'absence d'effet sur l'involution utérine d'un inhibiteur de la synthèse de la PGF (Guilbault et al. 1987, Thun et al. 1993, Odensvik et Frederikson 1993).

Différentes observations ont mis en évidence le rôle potentiel des prostaglandines dans la *reprise d'une activité ovarienne* au cours du postpartum. Ainsi, la diminution de la concentration de la prostaglandine F indirectement mesurée par celle de ses métabolites (PGFM) conditionne la réapparition d'une activité ovarienne: celle-ci est d'autant plus précoce que l'involution utérine a été rapide. L'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines retarde la reprise d'une activité ovarienne au cours du postpartum sans pour autant modifier la durée de l'involution utérine [58]. L'administration d'une prostaglandine augmente le nombre de vaches présentant un profil progestéronique normal 25 à 60 jours après le vêlage [58,59]. L'administration d'une prostaglandine 14 à 28 jours après le vêlage s'accompagne d'une amélioration de la fertilité même en l'absence au moment du traitement d'une concentration élevée en progestérone [44,146]. Le mécanisme exact de ces effets est encore peu connu. Malgré la multiplicité des observations réalisées, le mécanisme de l'effet de la prostaglandine F sur la reprise d'une activité ovarienne au cours du postpartum est encore conjectural. Des observations opposées ont été rapportées à l'encontre d'une stimulation de l'hormone lutéotrope par la prostaglandine F. Injectant une prostaglandine 9 à 20 jours après le vêlage, Peters n'enregistre aucune variation de l'hormone LH ou de l'œstradiol [110]. A l'inverse, d'autres auteurs observent une augmentation de la concentration de l'hormone lutéotrope (LH) après traitement de génisses prépubères (Lammoglia et al. 1995 in [114]) ou de vaches en postpartum au moyen de GnRH (Randel et al. 1996) [113,114] au moyen d'une prostaglandine accompagnée ou non d'un traitement à la GnRH. Cet effet de stimulation sur la LH serait dépendant de la dose de prostaglandine utilisée ou de l'état d'imprégnation oestrogénique de l'animal au moment du traitement. La réponse serait accentuée en cas d'imprégnation faible semblable à celle rencontrée chez des animaux prépubères ou en postpartum.

On ne peut négliger *l'effet lutéolytique* des prostaglandines. L'effet réducteur sur l'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante d'un traitement systématique au moyen d'une prostaglandine sera d'autant plus important au niveau du troupeau que le nombre d'animaux cyclés c'est-à-dire présentant une progestéronémie élevée avant le 40ème jour du postpartum sera grand. Cet effet lutéolytique de la prostaglandine sera pour différentes raisons bénéfique. L'œstrus ainsi obtenu 3 à 4 jours après l'injection s'accompagne d'une imprégnation oestrogénique, condition favorable à la stimulation des mécanismes de défense de l'utérus, à l'augmentation de la tonicité utérine, à l'élimination du contenu utérin éventuellement anormal. Le traitement réduit également le risque d'anoestrus pouvant résulter de la persistance du corps jaune suite à la présence d'une infection utérine éventuelle. Enfin, l'œstrus ainsi induit constitue une date de référence permettant à l'éleveur d'accroître ses chances de détecter le retour en chaleurs suivant c'est-à-dire lors du moment optimal de la première insémination.

Les prostaglandines peuvent avoir un effet sur la fonction immunitaire de l'utérus (Seals et al. 2002). L'activité des lymphocytes et des neutrophiles est stimulée par le LTB4 et inhibée par la PGE2 (Rignertz et al. 1982, Nilsson et al. 1991, Robicsek et al. 1991, Roper et Philips 1992, Vaillier et al. 1992). Le LTB4 exerce son effet par l'intermédiaire du système cGMP-protéine kinase C (PKC), cet effet pouvant être atténué par la PGE2 (Vaillier et al. 1992). La PGE2 exerce quant à elle son effet via le système cAMP-protéine kinase (PKA) qui transmet le signal résultant de l'augmentation de la cAMP (Roper et Philips 1992).

7.2.2. La gonadolibérine

L'augmentation du nombre d'œstrus au cours du postpartum contribue à augmenter la fertilité lors de la première insémination. D'autre part, la rétention placentaire a entre autres conséquences celle de retarder l'apparition d'une activité ovarienne au cours du postpartum. Ces observations ont été à la base d'essais cliniques pour évaluer les effets d'une administration de GnRH 7 à 34 jours après le vêlage [30,43,79,99,133] associée éventuellement à une injection de prostaglandine 9 à 14 jours plus tard. Les effets de ces traitements ont également été étudiés plus spécifiquement chez des animaux à problèmes c'est-à-dire ayant présenté au cours du postpartum des complications telles qu'un accouchement dystocique, une rétention placentaire, une fièvre vitulaire, une métrite, de l'acétonémie, un retard d'involution utérine, des kystes ou de l'anœstrus.

D'une manière générale, il ne semble pas que l'injection d'une gonadolibérine associée 9 à 10 jours plus tard à celle d'une prostaglandine soit de nature à influencer les performances de fécondité ou de fertilité.

Le traitement des animaux au moyen de GnRH (50 à 250 mg) entre le 7ème et le 34ème jour du postpartum diminue l'intervalle entre le vêlage et la première chaleur, la première [1,12,25,133] et la première insémination. Quoique augmentant la proportion de vaches présentant une progestéronémie élevée, ce traitement ne modifie pas celle de vaches manifestant un œstrus après l'injection d'une prostaglandine une dizaine de jours plus tard. Par ailleurs, le nombre moyen d'ovulations entre le vêlage et la première insémination ne se trouve augmenté que chez les vaches traitées au moyen de l'association GnRH et prostaglandine. D'autres auteurs n'ont observé aucun effet sur ces paramètres, certains enregistrant même une augmentation de ces intervalles si l'injection de GnRH n'était pas associée à celle d'une prostaglandine. Un allongement [42] ou un raccourcissement [1,12,99] de l'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante ont été observés après une injection précoce de gonadolibérines au cours du postpartum. Les paramètres de fertilité se trouvent améliorés [1,12,99] ou au contraire non modifiés.

Chez les animaux atteints de l'une ou l'autre pathologie puerpérale ou du postpartum, l'injection de 100 [19,25] ou 200 mg [12,80] de GnRH se traduit par une amélioration de la fertilité et de la fécondité imputable à une réduction de la fréquence des kystes [23] ou des anoestrus, à la réapparition plus précoce et plus régulière d'une activité ovarienne. Certains auteurs n'ont cependant observé aucune amélioration des paramètres de fécondité,[80]. Certains d'entre eux ont même observé un allongement de l'intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante. Cette observation devrait être mise en relation avec l'augmentation de la fréquence des pyomètres observée chez les animaux traités au moyen d'une gonadolibérine au 15ème jour du postpartum indépendamment de la présence ou non d'une augmentation subséquente de la progestéronémie.

7.2.3. Les oestrogènes

Bien que longtemps recommandés pour leurs effets utérotoniques (Hemeida et al ; 1986, Roberts 1986, Arthur 1979), l'œstradiol ou ses esters comme le benzoate ou le cypionate sont sans effet sur l'involution utérine ou les métrites aiguës (Risco et Hernandez 2003, Wagner et al. 2001, Haughian et al. 2001, Sheldon et al. 2003). L'effet de stimulation de la synthèse endométriale de PGF2a en réponse à l'ocytocine implique une imprégnation progestéronique (Wu et al. 1996, Robinson et al. 2001, Lamming et Mann 1995, Mann et Lamming 1994). Par ailleurs, le rôle de l'œstradiol sur les récepteurs à l'ocytocine est loin d'être élucidé (Robinson et al. 2001).

Il ne semble pas que le cypionate d'œstradiol soit de nature à augmenter l'effet utérotonique de l'ocytocine ou de la PGF2a (Burton 1986, Burton et al. 1990).

Le recours aux oestrogènes serait également susceptible de stimuler les mécanismes de défense de l'utérus (Cai et al. 1994, Carson et al. 1988, Roth et al. 1983). Cependant plusieurs expériences semblent remettre en question le rôle potentiel des oestrogènes sur la diapédèse (Lamothe et al. 2004) et la chémotaxie (Subandrio et al. 2000). De même les observations sont contradictoires en ce qui concerne l'activité phagocytaire des neutrophiles (Subandrio et al. 2000, Anderson et al. 1985, Lander-Chacin et al. 1990). Les oestrogènes n'ont par ailleurs aucun effet sur la synthèse des leucotriènes (Slama et al.

1993). Plus que la présence d'oestrogènes, il se pourrait que c'est l'absence d'une imprégnation progestéronique qui soit de nature à stimuler les mécanismes de défense utérins. En effet, la précocité de la première ovulation et donc de l'apparition d'un corps jaune contribue à augmenter le risque et la fréquence des endométrites chroniques (Kehrli et al. 1989, Lander-Chacin et al. 1990, Roth et al. 1983). Leur utilisation n'est cependant pas exempte de risques puisqu'elle peut s'accompagner de kystes ovariens, de salpingites du fait sans doute de l'induction possible de contractions rétrogrades et d'ovarites [105,119]. Par ailleurs, du fait de la demi-vie courte du 17 beta oestradiol (< 5 minutes), il fait l'objet d'une commercialisation sous la forme d'esters (Vynckier et al. 1990). Leur commercialisation est cependant interdite en Europe. Aux USA, le synchromate B, système d'administration du norgestomet implique également l'injection de valérate d'oestradiol. Son utilisation n'est cependant possible que chez le bétail à viande et les génisses laitières. Son utilisation est interdite chez les vaches laitières du fait semble-t-il de la présence de résidus d'oestradiol dans le lait pendant 5 jours (Kojima et al. 1992), ces esters pouvant se concentrer dans la matière grasse du lait (Gyawu et Pope 1983, Abeyawardene et al. 1984). Chez la vache cyclée, la concentration en 17beta oestradiol durant l'oestrus est comprise selon les auteurs entre 7,3 à 7,8 et 25 à 28 pg/ml (Vynckier et al. 1990, Glencross et Pope 1981, Walters et Schallenberger 1984, Sartori et al. 2004). L'injection de 10 mg de cypionate d'oestradiol entraîne une concentration en 17 beta oestradiol comprise entre 56 et 128 pg/ml durant 13 heures à 5 jours. Cette concentration diminue ensuite à des taux semblables à ceux observés durant la phase oestrale au bout de 135 à 231 heures. L'injection de benzoate d'oestradiol induit un pic plus élevé (82 à 320 pg/ml) mais une diminution plus rapide de la concentration en 17beta oestradiol qui atteint une concentration comparable à la phase oestrale au bout de 3,6 à 6 jours. Il existe des différences entre vaches, celles-ci pouvant être imputées à une fonction hépatique et en une réserve en graisses différents (Vynckier et al. 1990). La détermination de la présence d'esters d'oestradiol et d'oestrogènes (17 beta oestradiol, oestriol et oestrone) dans le lait mériterait d'être précisée compte tenu des différences observées selon les méthodes d'analyse utilisées (Frazer 2005).

7.2.4. L'ocytocine

L'ocytocine est l'hormone dont l'effet utérotonique est le plus important (Wu et al. 1996). L'injection d'1 UI induit une concentration plasmatique semblable à celle observée durant la traite. On estime qu'une dose de 10 UI est toujours supra-physiologique. L'injection de 50 UI induit dans la minute une augmentation de la concentration qui demeure élevée durant 2 heures. L'absorption de l'ocytocine par le myomètre est lente et continue (Bruckmaier et al. 1994, Macuhova et al. 2004). L'administration durant les 2 jours précédant ou suivant l'oestrus de 2,5 UI d'ocytocine en IV induit dans les 30 à 50 secondes l'apparition de contractions myométriales qui se prolongent durant 80 minutes. En phase oestrale, l'effet se trouve augmenté (Ruckebush et Bayard 1975). L'injection de 2 à 40 UI d'ocytocine se traduit au cours des 6 premiers jours du post-partum par une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions utérines, l'effet dépendant de la dose et du jour post-partum. L'obtention d'un effet équivalent suppose une augmentation de la dose avec le stade du post-partum. Un effet spastique a été observé à la dose de 40 UI injectée au cours des 3 premiers jours du post-partum. L'effet est d'environ 3 heures au cours des 48 premières heures, il est réduit de moitié durant les jours 5 et 6 (Burton 1986, Kundig et al. 1990). De ces observations, Frazer (2005) propose de traiter les vaches concernées au moyen de 20 UI d'ocytocine toutes les trois heures durant le 2^{ème} et le 3^{ème} jour du post-partum et au moyen de 30 UI toutes les deux heures à partir du 4^{ème} jour du post-partum. On notera que l'effet de l'ocytocine peut se trouver atténué si simultanément les vaches sont traitées au moyen de flunixin, un anti-inflammatoire (Thun et al. 1993).

L'ergonovine et la méthylergométrine ont été recommandées à la dose de 2 à 5 mg pour traiter les cas d'atonie utérine. Cependant l'injection de maléate d'ergométrine à la dose de 5 à 20 mg est sans effet sur l'activité myométriale au cours des deux premières semaines après le vêlage.

7.3. Autres thérapeutiques

En cas d'accumulation importante de liquides putrides dans l'utérus au cours des jours suivant le vêlage, il a été recommandé de siphonner la cavité utérine au moyen de solutions antiseptiques. Cette

pratique n'exclut pas l'induction possible de lésions endométriales et donc la résorption de toxines et de bactéries ou d'inhibition de la phagocytose.

La fluidothérapie par voie orale ou intraveineuse en cas de déshydratation de l'animal a été recommandée.

La calcithérapie est par ailleurs de nature à stimuler les contractions myométriales.

8. Pour en savoir plus

- Hanzen Ch, Houtain JY, Laurent Y. Les infections utérines dans l'espèce bovine. 1. Aspects étiologiques et épidémiologiques. Le Point Vétérinaire, 1996, 28, 169-173.
- Hanzen Ch, Houtain JY, Laurent Y. Les infections utérines dans l'espèce bovine. 2. Thérapeutiques anti-infectieuses et hormonales. Le Point Vétérinaire, 1996, 28, 175-181.
- Kristula M, Smith B, Simeone A. The use of daily postpartum rectal temperatures to select dairy cows for treatment with systemic antibiotics. The Bovine Practitioner, 2001,35,117-130.
- Le thermomètre remis au goût du jour ?

La première semaine du postpartum constitue pour la vache laitière une période à risque importante de rétention placentaire, métrite aigue, acétonémie, déplacement de la caillette ou mammites. L'augmentation sans cesse croissante de la taille des exploitations impose aux éleveurs de recourir davantage à des systèmes de détection automatique d'évènements zootechniques (podomètres pour la détection des chaleurs) ou sanitaires (thermométrie et dépistage on-line des mammites subcliniques...). L'étude a précisé l'intérêt d'une prise journalière (le matin) de la température rectale au cours des 10 premiers jours du postpartum. Pour ce faire 1042 vaches laitières primipares et multipares d'une seule et même exploitation ont été prises en considération. Les prérequis thérapeutiques ont été définis de la manière suivante : une injection IM de 20 ml de ceftiofur était pratiquée pendant 5 jours si la température rectale était pendant plus de 2 jours supérieure à 39,7°C dans le cas d'une multipare et supérieure à 39,4°C dans le cas d'une primipare. Si la température était supérieure à 39,7°C et s'accompagnait d'un abattement de l'animal ou d'une diminution de la production laitière, le traitement était poursuivi secundum artem. Les cas de mammites étaient traités au moyen d'une injection intramammaire de pirlimicine. En cas d'échec du traitement au ceftiofur, une instillation intrautérine de 50 ml de pénicilline procaine G (Pfi Pen Pfizer) était réalisée. Trois groupes ont été distingués. Le premier comprenait les vaches normales (NO) c'est-à-dire les vaches qui n'avaient pas présenté de rétention placentaire définie par la non-expulsion du placenta dans les 24 heures (RP), de dystocie (DY), de métrite dont le diagnostic était systématiquement posé à la suite d'un examen réalisé par le vétérinaire appelé en consultation (ME) ou de mammites (MA). Les vaches de ce groupe n'ont par ailleurs pas reçu d'antibiotiques au cours des 10 premiers jours du postpartum. Le second rassemblait les vaches normales ayant reçu néanmoins des antibiotiques selon les critères préétablis (NOAB). Le troisième enfin se composait des vaches dites anormales (AN) c'est-à-dire ayant présenté l'une et/ou l'autre des complications précitées.

Cette étude essentiellement descriptive, basée sur une prise de température journalière et un protocole thérapeutique déterminé en début d'enquête, a permis de définir un seuil d'hyperthermie (39,1°C) comparable chez les primipares et multipares, de préciser le délai d'hyperthermie (3,4 jours chez des vaches anormales et 4,5 jours chez des vaches normales) et sa durée (2,9 jours chez des vaches anormales et 1,9 jour chez des vaches normales) et de faire état de différences entre les pathologies manifestées. Une vache sur trois (31%) a fait l'objet d'un traitement au moyen d'antibiotiques en majorité (66%) entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour postpartum. 58 % d'entre elles avaient manifesté au moins une pathologie. A l'inverse, 69 % des vaches n'ont pas été traitées au moyen d'antibiotiques bien que 21 % avaient présenté une pathologie. Les températures moyennes journalières des vaches anormales traitées au moyen d'antibiotiques ont été significativement supérieures à celles des vaches anormales non traitées au moyen d'antibiotiques, celles-ci ayant des températures moyennes journalières significativement supérieures à celles des vaches normales entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour postpartum. Les vaches normales ou les vaches normales traitées au moyen d'antibiotiques ont présenté des températures moyennes journalières comparables. En cas d'hyperthermie égale ou supérieure à 39,7°C,

une injection d'antibiotiques s'accompagne quelque soit la présence ou non et la nature de la pathologie d'une chute de la température de 0,5°C dans les 24 heures.

Compte tenu du protocole thérapeutique mis en place, il est vraisemblable que les températures ont été quelque peu sous-estimées tout au moins une fois la thérapeutique anti-infectieuse mise en place. Néanmoins les auteurs de l'étude s'autorisent à faire les recommandations suivantes :

- prise de température journalière pendant au moins 7 jours,
- en cas de dépassement du seuil de 39.1°C par une primipare ou une multipare, faire procéder à l'examen clinique de l'animal
- ne recourir à une antibiothérapie systématique que si une hyperthermie supérieure à 39,4°C voire 39,7°C est observée pendant deux jours consécutifs. Il est vrai cependant que des études complémentaires devraient envisager les conséquences économiques mais aussi sur les performances de reproduction et de production d'une telle stratégie.

	NO	NOAB	AN	RP	MA	ME	DY	Tot
N vaches (%)	569	131	342					1042
% de vaches	55	12	33					100
N de cas			440	123	63	68	186	
% de cas / nombre total d'animaux				12	6	7	18	
T° maximale moyenne observée (°C)	39,1		39,7	39,8	39,9	40,0	39,6	
Intervalle vêlage – hyperthermie (> 39,1°C)	4,5		3,4	3,0	2,7	3,2	3,7	
N de jours avec T° > 39,1	1,9		2,9	3,1	3,1	3,6	2,7	
% de vaches avec hyperthermie (> 39.1°C)	48		84	93	83	100	78	
Intervalle vêlage - T° maximale (J)	5,7		4,9	4,0	4,3	4,5	5,3	
% de vaches traitées au moyen d'Ab	0	13	55	72	55	98	46	31

9. Tableaux

Tableau 1 : Distribution des pourcentages comparés d'infections utérines chez la vache laitière et viandeuse au cours du post-partum (nombre d'animaux examinés)

	21-30 jours	31-40 jours	41-50 jours	21-50 jours
Vache viandeuse	29,8 (1440)	14,0 (1428)	11,7 (979)	19,4 (3847)
Vache laitière	29,0 (1068)	15,0 (1033)	11,0 (700)	19,4 (2791)
Total	29,4 (2508)	14,5 (2461)	11,4 (1679)	19,4 (6638)

Tableau 2 : Effet des infections utérines sur la fertilité et la fécondité (nombre d'animaux)

Variable			NT	P
Effet sur le % de gestation en première insémination				
V.L.	+	-		
21-30	35,4 (246)	43,0 (562)	808	<0,04
31-40	32,9 (170)	40,3 (716)	886	<0,07
41-50	25,9 (108)	44,7 (539)	647	<0,0001
MA	Non ex.	Ex -	Ex +	
	40,2 (2600)	35,9 (239)	35,1 (94)	2933
				NS
V.V.	+	-		
21-30	25,8 (368)	27,5 (861)	1229	NS
31-40	25,9 (201)	29,0 (1067)	1268	NS
41-50	18,3 (120)	26,6 (1419)	1539	<0.04
MA	Non Ex	Ex -	Ex +	
	26,7 (4770)	28,1 (363)	24,7 (89)	5222
				NS
Effet sur l'intervalle vêlage - insémination fécondante				
V.L.	+	-		
21-30	111 +/- 56	97 +/- 50		<0,001
	199	462	661	
31-40	107 +/- 49	100 +/- 47		NS
N	136	578	714	
41-50	111 +/- 59	97 +/- 43		<0,01
N	81	454	535	
MA	Non ex.	Ex -	Ex +	
	99 +/- 48	117 +/- 50	124 +/- 57	<0,0001
N	2111	198	78	2387
V.V.				
21-30	117 +/- 56	114 +/- 54		NS
N	262	667	929	
31-40	112 +/- 48	115 +/- 53		NS
N	135	844	979	
41-50	120 +/- 62	115 +/- 52		NS
N	104	601	705	
MA	Non ex.	Ex -	Ex +	
	113 +/- 54	124 +/- 52	128 +/- 55	<0,0003
N	3590	277	65	3932

V.L.: Vache laitière, V.V.: Vache viandeuse

MA: Métrite diagnostiquée (Ex+) ou non (Ex-) entre le 50ème jour postpartum

et la première insémination

Non Ex: animaux n'ayant pas fait l'objet d'un examen vaginal entre le 50ème jour postpartum et la première insémination

Tableau 3 : Principaux antiseptiques utilisés pour le traitement intrautérin des infections utérines

Antiseptique	Dilution (%)
Dérivés iodés:	
Lugol	1 à 4
Isobétadine (PVP 10 %)	20 à 30
Dérivés chlorés:	
Chloramine	0.025
Chlorhexidine	0,2 à 0,5
Ammoniums quaternaires	0,1 à 0,2
Dérivés de l'acridine	0,2 à 0,4
Permanganate de K	0,1 à 0,4
Crésyl	1

Tableau 4 : Concentration inhibitrice minimale ($\mu\text{g/ml}$) de divers antibiotiques à l'égard de l'Actinomyces pyogenes isolé de sécrétions utérines [32].

Antibiotique	CIM (90 % des isollements)
Pénicilline G	0,10
Amoxycilline	0,39
Céphalotine	0,10
Cefotaxime	6,25
Streptomycine	50,00
Gentamycine	3,12
Apramycine	6,15
Oxytetracycline	> 100,00
Chloramphenicol	12,50
Norfloxacin	12,50
Enrofloxacin	1,56
Lincomycine	0,10
Tylosine	0,10
Sulfadiazine/trimethoprim	> 10,00

Tableau 5 : Demi-vie (heures) de quelques antibiotiques utilisés chez des ruminants adultes [151]

Antibiotique	Demi-vie
Pénicillines	0,5 à 1,2
Céphalosporines	0,6 à 1,2
Aminoglycosides (Streptomycine, neomycine, kanamycine, gentamicine)	1,2 à 3,5
Tétracyclines	4,1 à 9,0
Macrolides (Erythromycine, tylosine, spiramycine)	1,8 à 14
Polypeptides (Polymyxine B)	3,5 à 5
Lincomycine	3,0

Tableau 6 : Volume apparent de distribution de quelques antibiotiques

%	Antibiotique
< 30 %	Aminoglycosides, pénicillines, céphalosporines
30 à 60 %	Ampicilline, cloxacilline
> 60 %	Tétracycline, macrolides

Tableau 7 : Délai d'attente de divers antibiotiques

Antibiotique	Dose	Volume	Délai (h)	N vaches
Kanamycine	500 mg	10 ml	36 - 48	7
Pénicilline procaïne	1,5 million UI	15 ml	60 - 84	13
Oxytétracycline	500 mg	60 ml	60	4
Oxytétracycline	3000 mg	60 ml	72-84	9
Ampicilline	1000 mg	15 ml	48-72	5
Erythromycine	2000 mg	10 ml	84	1

Tableau 8 : Effet comparé sur la fertilité et la fécondité d'une injection de prostaglandine au cours des 40 premiers jours du postpartum chez la vache laitière

Prostaglandine	Dose	JPP	Trp	N	N	VIA	VIA	VIF	VIF	Gest	Gest
				1	2	1	2	1	2	1	2
Cloprostenol	500 µg	J24	1	76	79	92	84	110	121		
PGF2α	25 mg	14-28	3	64	64	73	69	87	93	68	43*
PGF2α	25 mg	21-36	2	263	253			79	77		
PGF2α	25 mg	14-28	3	138	138	75	78	96	103	62	45*
PGF2α	25 mg	14-28	3	74	74	75	78	96	103	56	47*
PGF2α	25 mg	20-24	1	59	59	61	63	86*	115	42	29
PGF2α	25 mg	11-17	1	215	218	76	74	112	102	36	42
	25 mg	18-25	1			79		113		35	
		25-32	1	190		76		119		33	
		33-40	1			73		127		37	
Cloprostenol	500µg	26	1	141	39	86	92	120	150*	37	18*
		40	1		39	79	92	123	150*	47	18*
		26+40	1		39	86	92	114	150*	48	18*
PGF2α	25 mg	14-16	1	87	89	72	69	99	119	41	36*
Fenprostalène	1 mg	14-21	16	119	101	65	61	84	75		
PGF2α	25 mg	14	1	142	148	67	67	82	86	49	47
PGF2α	25 mg	14-29	1	98 (1)	411 (3)			137 (1)	112 (3)*		
				101 (2)				135 (2)			
PGF2α	25 mg	8	6	170	148	70 (4)	72 (4)	85 (4)	80 (4)	72 (4)	66 (4)
						61 (5)	48 (5)	70 (5)	85 (5)	47 (5)	56 (5)
PGF2α	25 mg	14-28	4	90	90	72	74	103	105	41	40
PGF2α	25 mg	14-28	3	196	196	72	72	88	89	53	56

1: groupe des animaux traités, 2: groupe des animaux témoins

(1) vaches ayant présenté un accouchement dystocique et une rétention placentaire

(2) vaches avec le même historique que les vaches du groupe (1) mais non traitées au moyen d'une prostaglandine)

(3) vaches normales non traitées,

(4) vaches avec accouchement normal

(5) vaches avec accouchement dystocique

VIA: intervalle entre le vêlage et la première insémination (jours)

VIF: intervalle entre le vêlage et l'insémination fécondante (jours)

Gest: % de gestation en première insémination

Trp: nombre de troupeaux JPP : intervalle entre le vêlage et le traitement (jours)

J Dairy Sci. 2009 Nov;92(11):5429-35.

10. Evaluation of the Metrichick device and the gloved hand for the diagnosis

of clinical endometritis in dairy cows.

Pleticha S, Drillich M, Heuwieser W.

10.1.1. Source

Clinic for Animal Reproduction, Faculty of Veterinary Medicine, Freie Universität Berlin, Königsberg 65, 14163 Berlin, Germany.

10.1.2. Abstract

The objective of this study was to compare 2 surrogate vaginal examination methods (i.e., gloved hand and a vaginal device) with vaginoscopy as a reference method for diagnosing clinical endometritis in dairy cows. Holstein-Friesian cows ($n = 1,002$) in 2 commercial dairy herds in Germany were examined for endometritis at 21 to 27 d in milk (DIM) by using 1 of 3 vaginal diagnostic methods. Vaginal examinations were performed either with a speculum (reference method), a vaginal device (Metrichick, Simcro, New Zealand), or a gloved hand. Vaginal discharge adhering to the diagnostic tool was classified according to a vaginal discharge score ranging from 0 to 3 (where 0 = translucent mucus, 1 = mucus containing flecks of white or off-white pus, 2 = less than 50% white or off-white mucopurulent material, and 3 = greater than 50% white or yellow pus that may be sanguineous). Cows with vaginal discharge scores of 1 to 3 received 500 microg of cloprostenol after examination and again 14 d later (35 to 41 DIM). The prevalence of endometritis in both herds was 40.6 and 40.3%, respectively. With the Metrichick device, significantly more cows were diagnosed as affected with endometritis than by examination with a speculum or a gloved hand (47.5 vs. 36.9 and 36.8%). Binary logistic regression for the risk of conception after first AI as an outcome variable, with vaginal discharge score, diagnostic method, and farm as covariates, revealed a significant effect of degree of endometritis, but not of the diagnostic methods. Survival analyses for the hazard of insemination and pregnancy within 200 DIM, respectively, revealed a significant effect of degree of endometritis, herd, and parity, but not of the diagnostic tool. It can be concluded that any one of the 3 vaginal examination methods can be used interchangeably, without a negative effect on reproductive performance.

Anim Reprod Sci. 2007 May;99(1-2):9-23. Epub 2006 Apr 19.

11. Association between endometritis diagnosis using a novel intravaginal device and reproductive performance in dairy cattle.

McDougall S, Macaulay R, Compton C.

11.1.1. Source

Animal Health Centre, PO Box 21, Morrinsville, New Zealand. smcdoug@ahc.co.nz

11.1.2. Abstract

Endometritis reduces reproductive performance in dairy cattle. Diagnosis of endometritis is undertaken using a variety of techniques including vaginoscopy, manual examination, cytology and ultrasonography. The current studies compared a novel test device ("metrheck") that is inserted into the vagina with vaginoscopy and then examined the relationship between the metrheck test score at 35 days before the start of the seasonal breeding programme and subsequent reproductive performance. Cows (n = 191; Study 1) with a history of a peripartum disease were examined by both vaginoscopy and the metrheck device and any material viewed within the vagina (using vaginoscopy) or retrieved (by the metrheck device) was scored on a 0 (no material) to 5 (grossly purulent and with an odour) scale. Within each herd the order of examination was randomized with sequentially presented pairs of cows. All cows (n = 2793; Study 2) from nine herds were examined and scored using the metrheck device 35 days before the start of the seasonal breeding programme. All cows were pregnancy tested to determine date of conception. In Study 1, more cows were defined as infected (i.e. score > 1) following metrheck than vaginoscopic examination (60% versus 43%, respectively; $P < 0.05$) and the level of agreement between the two tests was moderate (kappa = 0.45). The metrheck device had a higher sensitivity, but lower specificity, than vaginoscopy. Endometritis (i.e. score > 1) was detected in 21.2% of cows examined in Study 2. The prevalence of endometritis varied among herds, declined with time postpartum ($P < 0.05$) and was higher in cows recorded as having a peripartum disease ($P < 0.01$). Cows diagnosed with endometritis were at higher risk of not being detected in oestrus before the start of breeding ($P < 0.01$), took longer to be inseminated after the start of the seasonal breeding programme ($P < 0.01$), had a lower first service conception rate ($P < 0.01$), had lower 56-day and final pregnancy rates ($P <$

0.05) and took longer to conceive than cows without endometritis ($P < 0.05$). It is concluded that examination with the metricheck device is more sensitive in detecting endometritis than vaginoscopy. Diagnosis of endometritis with the metricheck device was associated with poorer subsequent reproductive performance.

Comparison of two methods of detecting purulent vaginal discharge in postpartum dairy cows and effect of intrauterine cephalixin on reproductive performance

Runciman, DJ1; Anderson, GA2; Malmo, J3

Source: Australian Veterinary Journal, Volume 87, Number 9, September 2009 , pp. 369-378(10)

Abstract:

Part 1: compare the use of a Metricheck™ device (a stainless steel probe with a semi-spherical rubber cup attached at one end) to sample the contents of the anterior vagina with a vaginal speculum examination for the diagnosis of pus in the vagina of postpartum dairy cows and to investigate the association of that pus with reproductive performance. Part 2: assess the effect of a single intrauterine infusion of 500 mg cephalixin in cows diagnosed with vaginal purulent or mucopurulent discharge 7 to 28 days after calving on reproductive performance. Procedure

Six herds were visited fortnightly to examine cows that had calved between 7 and 28 days ($n = 423$) with both the Metricheck device and a vaginal speculum to score, by each method, the vaginal discharge from 0 (clear or absent) to 3 (purulent) for each animal included in the study. Half of the cows that had a positive discharge score (1 to 3 by either examination method) were then treated with an intrauterine infusion of 500 mg of cephalixin. The relationship between Metricheck score, vaginoscopy score, treatment and reproductive performance was assessed. Results

There was a substantial measure of agreement between each method when scores were analysed by status. Cows that were positive with either method had inferior reproductive performance compared with cows with a score of zero. Treatment of cows diagnosed with a purulent or mucopurulent discharge with intrauterine cephalixin improved reproductive performance in both the vaginoscopy and Metricheck groups.

Short Video demonstrating Metricheck as a tool for the detection of endometritis in Dairy

Cows: <http://www.youtube.com/watch?v=7zHUrFrwPnQ>

[http://www.icbf.com/publications/files/Scott McDougal 2nd.pdf](http://www.icbf.com/publications/files/Scott%20McDougal%202nd.pdf)

Thèse ENVT: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=1331>

Diverses videos sur la mammite : dairy interactive.com

<http://www.youtube.com/user/dairyinteractive?feature=watch>

