

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



Mémoire de fin d'études

en vue de l'obtention du diplôme de docteur veterinaire

**THEME :**

***LES ENDOMETRITES D'ORIGINE  
BACTERIENNE CHEZ LA JUMENT***

Présenté par :

Encadre par :

• ***DAHMANE HOURIA***

***\*Dr SAIM SAID MOHAMED***

• ***BENHAOUAR SIHAM***

***Année universitaire : 2017 – 2018***

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



## **Remerciements**

*Tout d'abord nous remercions **ALLAH** le tout puissant qui nous a  
accommodé nos efforts pour accomplir ce travail.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur*

*Mr : **SAIM Mohamed Said,***

*son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du **jury** pour  
l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner  
notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Nous remercions aussi tous ceux qui nous ont aidés de près ou de  
loin pour réaliser ce travail.*

*Enfin, nos immenses remerciements vont à tous nos amis et  
camarades de la promotion*

# Dédicace

Je dédie ce travail :

*A ma grand parent Zohra que le tout puissant la protège*

A mes PARENTS ,

*Pour leur soutien tout au long de ces 26 années qui passe de ma vie.*

*Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon amour.*

*Que mon dieu les garde.*

A mes frères & mes sœurs :

*Kamel , Djamel , Abdelssalem , Fatna , Kheïra , Zahida  
 , Khadidja*

*Qui sont à mes cotés à chaque fois que j'en ai besoin.*

*Que mon dieu le garde.*

*Qui ma donne tout l'amour.*

*Que mon dieu les garde.*

A les petits : Djoumana & Djanna

*Qui donnent un nouveau sens à ma vie.*

*Que mon dieu les garde.*

A tout mes amis et surtout mes collègues

*Sihem, Messaouda , Fatima, Meriem , Hafidha , Hocine  
 , Mostapha , Mohamed , Fella , ElHadja ,*

*Pour que ne s'affecte jamais de nos mémoire les moments passés ensemble, et ceux qui sont à venir.*

Houria

# Dédicace

*En témoignage de tout mon amour , je dédie ce  
mémoire :*

*A mon cher père qui a tout donné pour ce jour arrive.*

*A ma chère mère qui m'a donné toute t'affection et  
l'amour durant toute ma vie*

*A mon cher frères et mes sœurs*

*A mes nièces : Houaria et Hadhbaa , Belkiss*

*A mes neveux : Aymen , Abdenour , Yahya , Mohamed  
, Nesreddine , Thamer.*

*A mes chers Amis : Houria , Messaouda , Fatima*

*A tous mes collègues et toute ma famille*

*A tous ceux avec qui j'ai passé de bons moments tout  
au long de ma vie*

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin durant  
mes études.*



*sihem*

---

## *Sommaire*

---

### ***Chapitre 01***

|  |    |
|--|----|
| 1. Anatomie et histologie de l'utérus..... | 13 |
| 1.1. Anatomie.....                         | 13 |
| 1.1.1. Conformation extérieure.....        | 13 |
| 1.1.2. Conformation intérieure.....        | 14 |
| 1.2. Vascularisation de l'utérus.....      | 14 |
| 2. Structure histologique.....             | 17 |

### ***Chapitre 02***

|  |    |
|--|----|
| 2 . Les endométrites chez la jument.....   | 19 |
| 2.2. Inflammation endométriome.....  | 19 |
| 2 .2. Typologie.....   | 20 |
| 2.2.1. Endométrite infectieuse.....  | 20 |
| 2.2.2. Endométrite dégénérative chronique.....   | 22 |
| 2.2.3. Endométrite post-insémination persistante (Persistant mating induced endometritis ou PMIE)..... | 23 |
| 2.3. Facteurs favorisants.....   | 25 |
| 2.3.1. Facteurs anatomiques.....   | 25 |
| 2.3.1 Facteurs histologiques.....  | 28 |
| 2.3.3 Facteurs physiologiques.....   | 29 |
| 2.4. Impact sur la fertilité1.6.2. Echographie.....  | 30 |
| 2.5. Diagnostic.....   | 32 |
| 2.5.1. Cytologie et bactériologie.....   | 32 |
| 2.5.2. Echographie.....  | 37 |
| 2.5.3. Histologie.....   | 38 |
| 2.5.4. Endoscopie.....   | 43 |
| 2.6. Traitement des endométrites.....  | 43 |
| 2.6.1. Stimuler la vidange utérine.....  | 43 |
| 2.6.2. Antibiothérapie.....  | 47 |
| 2.6.3. Traitements visant à potentialiser l'effet des antibiotiques.....                               | 56 |
| 2.6.4. Traitements visant à moduler la réponse immunitaire utérine.....                                | 59 |
| Conclusion.....  | 63 |



## **Liste des images**

**IMAGE 1** - Appareil génital de la jument. Conformation extérieure (photo ENVL)

## **Liste des figures**

**FIGURE 1** Vascularisation de l'appareil genital de la jument (Barone ;2001)

**FIGURE 2** - Représentation schématique de la distribution des vaisseaux sanguins au niveau de l'utérus et anastomoses veineuses : 1. Artère et veine vaginale ; 2. Artère et veine utérine ; 3. Artère et veine ovarienne(Ginther,1993)

**FIGURE 3** : Structure histologique de l'uterus (d'après lefranc, 2001)

**FIGURE 4** Coupe histologique du stratum spongiosum d'une jument présentant une endométrite aigue (grossissement x400). Infiltration par des neutrophiles (cercles rouges), des lymphocytes ou monocytes (cercles jaunes). Les cellules stroma les correspondent aux cercles verts (Lofstedt, 2013)

**FIGURE 5** Conformation vulvaire : a. Vulve saine l'apposition des deux lèvres permet une bonne étanchéité b. Vulve anormale présentant des cicatrices empêchant une bonne étanchéité (Maischberger et al., 2008).

**FIGURE 6** Représentation schématique des différentes conformations vulvaires rencontrées : a. Bonne conformation, b. Commissure dorsale trop haute, c. Vulve basculée (Caudle, 1996).

**FIGURE 7** : Lacération cervicale observable à l'examen vaginoscopique : (d'après Blanchard et al., 1998).

**FIGURE 8** Proposition de modèle des défenses immunitaires locales au niveau de l'utérus chez la jument et leur rôle dans la résistance ou la sensibilité aux endométrites infectieuses chroniques et post-saille. (D'après Troedsson, 1999)

**FIGURE 9** Observation échographique de liquide libre dans la lumière utérine en coupe transversale (Maischberger et al., 2008)

## **Liste des tableaux**

**TABLEAU 1** Taux de gestation à 28 jours par cycle en fonction du nombre de neutrophiles observés sur une cytologie utérine au microscope optique (x400) (D'après Nielsen 2005 et Riddle et al., 2007).

**TABLEAU 2** : Incidence de l'accumulation de liquide dans l'utérus après insémination (d'après Barbacini et al., 2003). (a,b Les pourcentages présentant des exposants différents sont significativement différents au seuil de  $p < 0,05$ )

**TABLEAU 3** Evaluation échographique de la quantité de liquide utérin en oestrus et taux de gestation chez 208 juments (D'après Pycock et Newcombe, 1996b).

**TABLEAU 4** Différents critères d'évaluation du degré d'inflammation en fonction de la cytologie : par rapport au pourcentage de neutrophiles par rapport au nombre total de cellules (Card, 2005) ou du nombre moyen de neutrophiles par champs (Riddle et al., 2007).

**TABLEAU 5** Détermination du score bactérien d'une lame de cytologie en fonction du nombre de bactéries par champ (x1000), (d'après Card 2005).

**TABLEAU 6** Score d'une lame de cytologie en fonction de la proportion de débris couvrant la surface de la lame (d'après Card 2005).

**TABLEAU 7** : Valeurs diagnostiques de la bactériologie et de la cytologie pour le diagnostic des endométrites (d'après Nielsen, 2005)

**TABLEAU 8** : Valeurs diagnostiques de la bactériologie et de la cytologie, réalisées à partir d'un lavage de faible volume, pour le diagnostic des endométrites (d'après LeBlanc et al., 2007)

**TABLEAU 9** Taux de gestations menées à terme en fonction de la catégorie histologique à laquelle appartient la biopsie endométriale (d'après Kenney et Doig, 1986).

**FIGURE 10** Coupes histologiques présentant les 4 stades définis par Kenney et Doig (1986). Microscope optique grossissement x40. Colonne de gauche : lames colorées à l'hématoxyline-éosine ; colonne de droite : lames colorées au trichrome de Masson. A : stade I, B : stade IIa, C : stade IIb, D : stade III (Aresu et al., 2012).

**TABLEAU 10:** Effet de différents traitements administrés après insémination sur le taux de gestation. (Pycock, 1994 ; LeBlanc, 2009b). La nature de l'antibiotique et le moment du traitement sont inconnus.

**TABLEAU 11** Principaux antifongiques utilisés en cas d'endométrites mycosiques et leur posologie (d'après Dascanio et al., 2001 ; LeBlanc, 2009b ; Brinsko et al., 2010). *i.u* : voie intra-utérine, *i.v* : voie intra-veineuse *p.o* : voie orale

# INTRODUCTION

### Introduction

Comme dans toutes les filières animales, la fertilité est un enjeu majeur en élevage équin, et on attend de chaque jument la naissance d'un poulain par an. Mais les exigences en matière de reproduction dans cette espèce doivent prendre en compte une contrainte réglementaire spécifique, à savoir que les animaux sont considérés comme prenant leur âge à partir du 1er janvier de l'année de leur naissance .

L'objectif est donc d'obtenir des naissances les plus proches possibles du premier janvier pour que le poulain soit le plus développé possible à un âge donné. La durée de gestation étant de près de 11 mois, la fécondation doit être obtenue au cours des premiers mois de l'année, alors même que la jument, femelle saisonnée de jours croissants, reprend une cyclicité vers les mois de mars-avril. La réussite de la saillie ou de l'insémination doit donc être obtenue rapidement. Parmi les causes d'échec, les endométrites tiennent une place importante et notamment les endométrites bactériennes qui sont présentes chez 25 à 60% des juments présentant des problèmes de fertilité (LeBlanc et Causey, 2009).

Le contrôle des endométrites, tant au niveau de l'élevage que des individus, est un point essentiel dans les performances de reproduction en élevage. Il est donc important pour le praticien vétérinaire de maîtriser l'ensemble des outils diagnostiques à sa disposition, ainsi que les différentes options thérapeutiques, afin de préserver les chances de la jument d'amener un poulain à terme. Plus particulièrement, le diagnostic et le traitement des endométrites infectieuses et notamment bactériennes, dans le contexte actuel de diminution de la consommation d'antibiotiques, évolue avec le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et diagnostiques.

Après une première partie mettant en évidence l'importance des endométrites chez la jument et détaillant les modalités de leur prise en charge diagnostique et thérapeutique, nous nous intéresserons plus particulièrement aux endométrites bactériennes chroniques. Nous analyserons les résultats d'un questionnaire proposé par internet aux vétérinaires équins portant sur leurs pratiques face aux endométrites bactériennes chroniques en termes de diagnostic et de traitement.

# CHAPITRE I

## *L'utérus*

## 1. Anatomie et histologie de l'utérus

### 1.1. Anatomie

#### 1.1.1. Conformation extérieure

L'utérus de jument est de type bicornis avec une forme de Y (Barone, 2001 ; Image 1) :

➤ Les deux cornes utérines sont de section circulaire avec un diamètre d'environ 5 cm et une longueur allant de 12 à 20 cm. Elles possèdent deux faces convexes ainsi que deux bords, l'un dit mésométrial et donnant attache au ligament large, l'autre dit libre. Le sommet de chaque corne est relié à la trompe utérine correspondante et la base est rattachée au corps utérin.

➤ Le corps utérin est de forme cylindroïde avec un diamètre d'environ 10-12 cm et une longueur d'environ 20 centimètres. Son extrémité caudale se rétrécit pour se poursuivre par le col utérin.

L'utérus est relié au vagin par le col de l'utérus, ou cervix, qui se situe au niveau du bassin et mesure 5 à 8 cm de long, et aux ovaires par les trompes utérines ou salpinx (Barone, 2001; Collin, 2005). L'utérus est rattaché à la paroi dorsale de l'abdomen et du bassin par l'intermédiaire des ligaments larges. La partie crâniale de ces derniers est fusionnée avec le mésovarium qui soutient l'ovaire et la trompe utérine. La partie s'insérant sur l'utérus s'appelle le mésométrium et est renforcée de structures conjonctivo-élastiques permettant une meilleure fixité de l'appareil génital .



*Image 1 - Appareil génital de la jument. Conformation extérieure (photo ENVL)*

### **1.1.2. Conformation intérieure**

Le corps et les cornes présentent une cavité, appelée cavum utérin, quasi virtuelle en dehors de la gestation. Celle-ci renferme du mucus en quantité variable selon les phases du cycle et est tapissée par une muqueuse jaune ocré ou rougeâtre, devenant sombre à ecchymotique au cours de l'oestrus. Cette muqueuse est l'objet de plis qui sont au nombre de 12 à 14 au niveau de chaque corne et de 8 à 10 au niveau du corps utérin ; ils font défaut 2cm autour de la papille utero-tubaire lieu où s'insère la trompe utérine (Barone, 2001)

### **1.2. Vascularisation de l'utérus**

L'utérus est alimenté par deux artères utérines, la gauche et la droite. L'artère utérine prend naissance au niveau de la partie initiale de l'artère iliaque externe. Elle pénètre dans la partie crâniale du ligament large et poursuit son trajet en direction ventro-caudale, en se divisant en trois rameaux (Kainer, 1993 ; Ginther, 1993 ; Barone 1996 ; Barone 2001; Figures 1 et 2) :

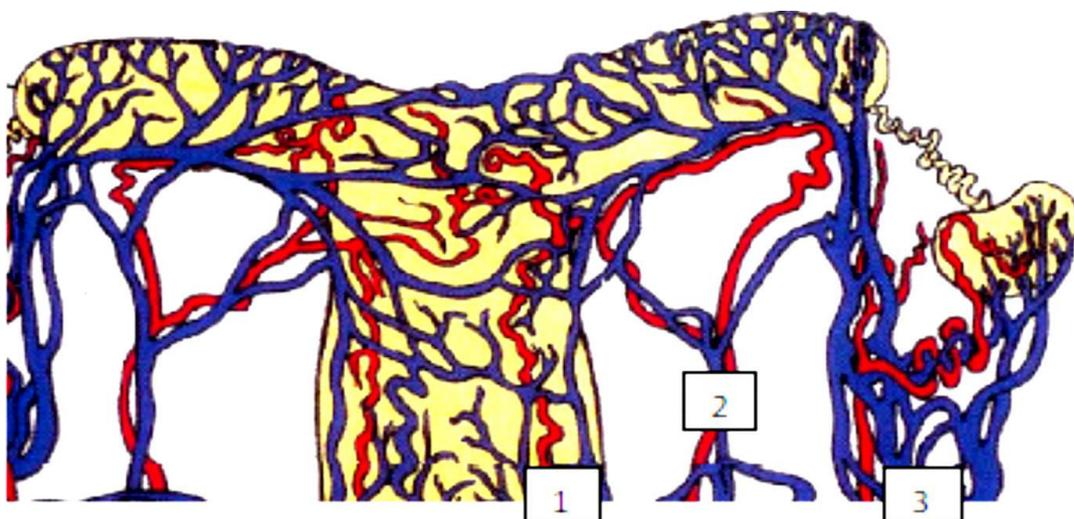
- L'artère utérine crâniale pour l'irrigation de la partie crâniale de la corne. Elle est anastomosée au rameau utérin de l'artère ovarienne
- L'artère utérine moyenne pour l'irrigation de la partie moyenne de la corne. Elle fournit le principal apport sanguin au niveau de l'utérus et se divise en deux branches, une pour la partie caudale de la corne et l'autre pour le corps utérin.
- L'artère utérine caudale pour l'irrigation du corps de l'utérus. Elle rejoint le rameau utérin de l'artère vaginale au niveau du corps utérin.



Chez la jument, les anastomoses entre les artères sont peu nombreuses et se limitent à des anastomoses transversales au niveau du corps et du col surtout en face dorsale.

Chaque rameau fournit de nombreuses divisions tout au long de la paroi utérine. Les rameaux artériels se répartissent au niveau du paramétrium, où se forme un réseau sous séreux. Puis naissent des branches qui alimentent un réseau myométrial très important (*stratum vasculosum*) et enfin des rameaux sont émis en direction du réseau endométrial. En effet, le *stratum vasculosum* du myomètre fournit des rameaux perforants qui se subdivisent en artères basales dans la profondeur de l'endomètre. De ce réseau partent des Précapillaires qui alimentent les plexus périglandulaires et aussi des artéριοles qui montent directement vers la partie superficielle où se constitue un réseau d'une extrême richesse (Barone, 1996 ; Barone, 2001).

Contrairement aux artères, les veines utérines présentent des anastomoses et se rejoignent au niveau de la « veine marginale de l'utérus (Figure 1) ». Le long du paramétrium se forme une grande arcade anastomotique drainant l'utérus : celle-ci s'étend de la racine utérine de la veine ovarique à la racine utérine de la veine vaginale et émet au niveau de sa partie moyenne trois racines d'une veine utérine. Les réseaux veineux sont similaires aux réseaux artériels mais sont plus denses, les veines sont ensuite satellites des artères au cours de leur trajet au niveau des ligaments larges (Ginther, 1993 ; Barone, 1996 ; Barone, 2001 ; Figure 2)



**Figure 2** - Représentation schématique de la distribution des vaisseaux sanguins au niveau de l'utérus et anastomoses veineuses : 1. Artère et veine vaginale ; 2. Artère et veine utérine ; 3. Artère et veine ovarienne (Ginther, 1993)

## 2. Structure histologique

La paroi de l'utérus est composée de trois couches : une séreuse, une musculuse et une muqueuse appelées respectivement : périmétriun, myomètre et endomètre ( Kainer, 1993 ; Barone, 2001 ).

Le périmétriun est un tissu conjonctivo-élastique riche en structures vasculo-nerveuse . Sa richesse en fibres musculaires lisses fait qu'il est parfois qualifié de « paramétriun ».

➤ La myomètre est relativement épais et possède une organisation complexe. Il contient trois couches d'importance inégale et sujettes à de nombreuses variations au cours du cycle oestral ou lors de gestation :

➤ La couche superficielle, longitudinale , renferme des faisceaux de fibres lisses dont l'orientation générale est longitudinale.

➤ La couche moyenne contient un important plexus vasculaire autour duquel s'organisent des faisceaux musculaires qui participent ainsi à l'hyperhémie de la muqueuse. Ce plexus vasculaire est le plus important de la paroi utérine.

La couche profonde, ou circulaire, ou circulaire, possède une disposition sphinctérielle relativement épaisse et concourt à former la plus grande partie du col utérine.

L'endomètre constitue la muqueuse et est composé d'un épithélium et d'une propria épaisse qui joue le rôle de sous-muqueuse (Kenney, 1978) :

L'épithélium est de type colonnaire simple mais peut être cubique en période de dioestrus ou d'anoestrus. Il contient deux types d'épithéliocytes : les ciliés et les non ciliés de type sécrétoire. La propria mucosae qualifiée de stroma endométrial est relativement épaisse et se divise en deux couches :

1- Une couche fonctionnelle, très riche en cellules (fibroblastes, globules blancs) dans laquelle se développent les glandes utérines et de nombreux micro vaisseaux. Celle-ci est elle-même divisible en deux couches secondaires :

➤ Le stratum compactum, de type conjonctif contient uniquement les tubes glandulaires .

➤ Le stratum spongiosum loge les parties ramifiées et contournées des tubes glandulaires.

2- Une couche profonde, basale, mince, très adhérente au myomètre et ayant un rôle de régénération vis-à-vis de la couche superficielle. Elle renferme la partie caudale des glandes et les plus gros vaisseaux qui permettent une vascularisation intense lors de la gestation.

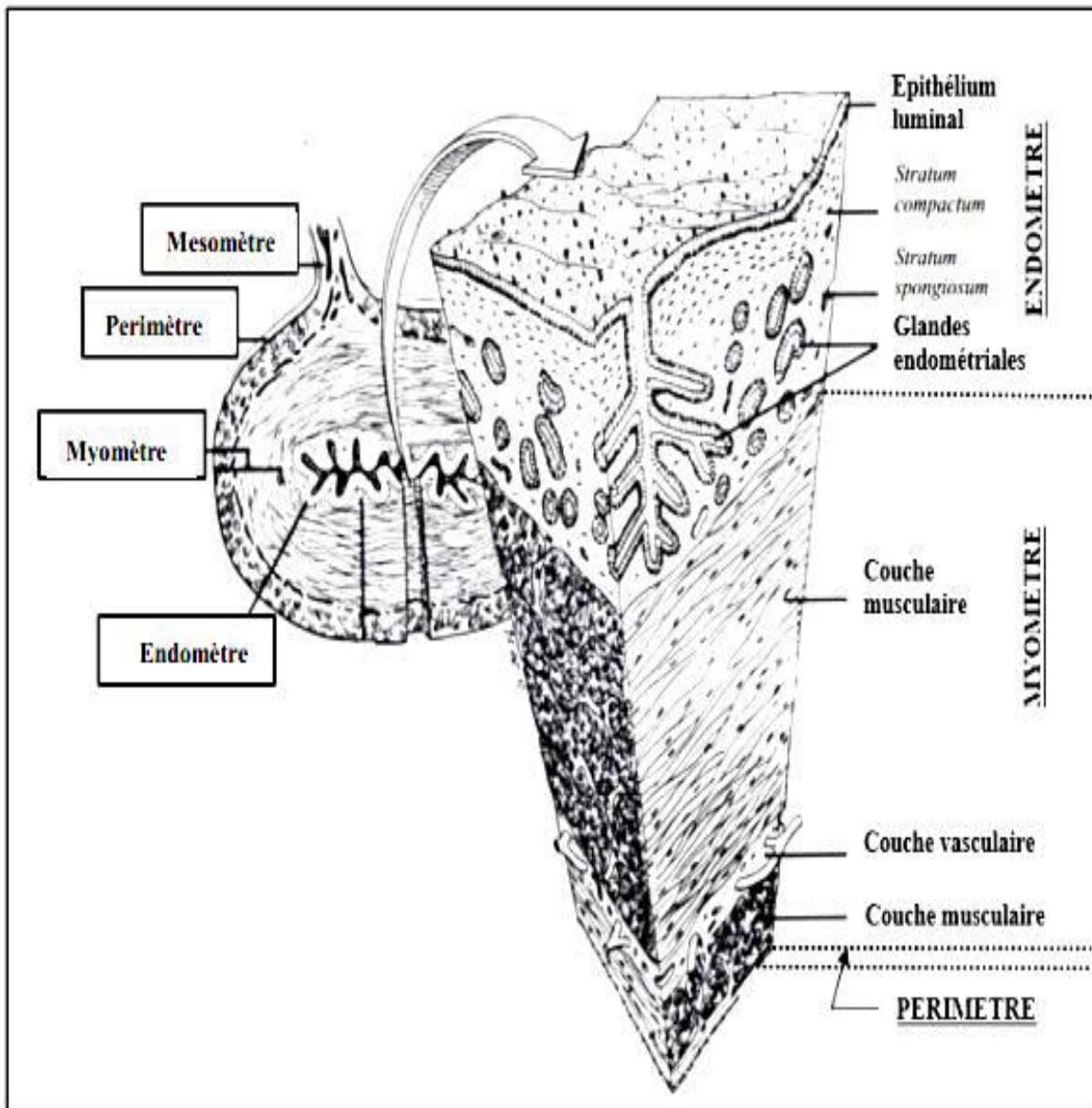


Figure 3 : Structure histologique de l'utérus (d'après lefranc, 2001)

## CHAPITRE II

*Les endométrites chez  
la jument*

## **2 . Les endométrites chez la jument**

### **2.1. Inflammation endométriale**

Les endométrites ou inflammation de l'endomètre ont été reconnues comme la troisième affection médicale communément rencontrée dans l'espèce équine (Lu et Morresey,2006).

Elle est caractérisée par un excès de mucus ,un taux leucocytaire élevé ,une augmentation du flux sanguin utérin et un œdème suite à l'accumulation de fluides(Davies Morel,2008)

Les signes cliniques ne sont pas systématiques (Mair et al.1998).

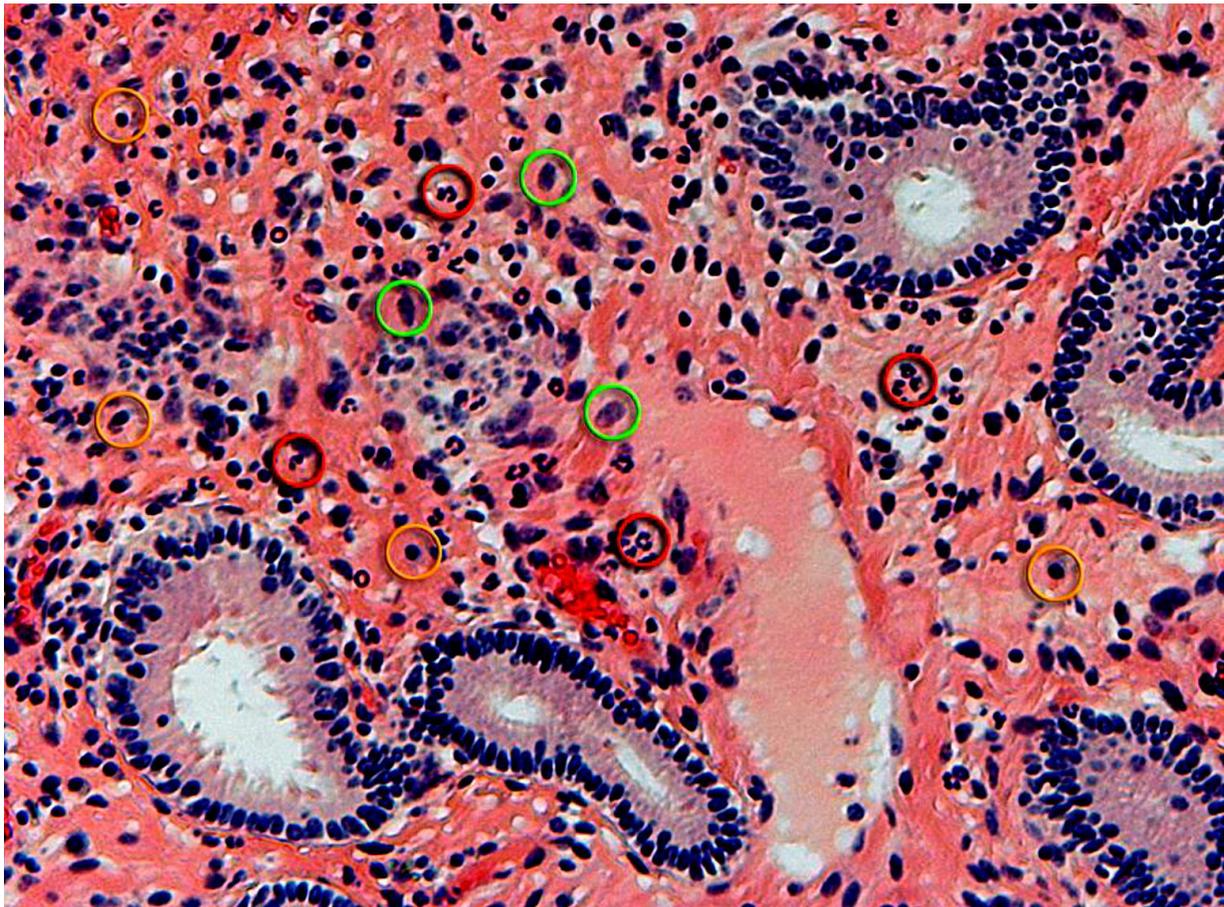
L'utérus possède des barrières physiques pour se protéger vis-à-vis du milieu extérieur :

les lèvres vulvaires, l'anneau vestibulaire et le col utérin. Si une de ces barrières se trouve rompue, cela devient propice au développement d'une contamination de l'utérus (Wolfsdorf et Caudle, 2007).

Il convient de distinguer l'endométrite de la métrite aiguë, qui concerne l'ensemble de la paroi utérine, ainsi que du pyomètre, qui est une accumulation de pus dans l'utérus(Asbury et Lyle,1993).L'endométrite peut conduire à une cervicite ou une vaginite, affection qui se produisent très rarement de façon isolée(Blanchard et al,2003).

Contrairement à la métrite,l'endométrite n'est jamais accompagnée de symptômes systémiques.

Elle est aiguë lorsque des signes cliniques se sont manifestés(écoulement vulvaires ou cervicaux ,congestion vaginale, liquide dans l'utérus),chronique lorsqu'ils sont discrets voire absent(Asbury et Lyle,1993 ;Betsh,2004a) .



**FIGURE 4** Coupe histologique du stratum spongiosum d'une jument présentant une endométrite aiguë (grossissement x400). Infiltration par des neutrophiles (cercles rouges), des lymphocytes ou monocytes (cercles jaunes). Les cellules stroma les correspondent aux cercles verts (Lofstedt, 2013)

## 2.2. Typologie

Les endométrites pathologiques peuvent être de différents types.

### 2.2.1. Endométrite infectieuse

Lors de maladies vénériennes, l'étalon joue le rôle de vecteur, porteur inapparent.

Différents germes peuvent être incriminés : *Taylorella equigenitalis*, *Klebsiella pneumoniae*, certains stéréotypes de *Pseudomonas aeruginosa*. En raison du pouvoir pathogène élevé de ces agents bactériens, une infection utérine avec des signes cliniques souvent marqués, tels que des sécrétions utérines plus ou moins abondantes, à l'origine parfois d'écoulements vulvaires et le plus souvent d'une accumulation liquidienne de volume variable dans la lumière de l'utérus, sont observés (Bruyas, 2005).

*Taylorella equigenitalis*, anciennement appelé *Haemophilus equigenitalis* (Swerczek et Caudle, 2007), est un coccobacille Gram négatif, microaérophile, extrêmement contagieux,

agent de la métrite contagieuse équine (CEM). La contamination se fait par voie vénérienne ou par transmission indirecte via des équipements contaminés par le personnel manipulant à la fois des juments et des étalons (Wolfsdorf et Caudle, 2007 ; Swerczek et Caudle, 2007).

Lors d'infection, il est observé chez la jument, une endométrite aigüe sévère avec des sécrétions utérines, cervicales et vaginales, grisâtres et mucopurulentes (Mair, et al., 1998; Davies Morel, 2008). Des périodes diœstrales raccourcies sont généralement constatées. Des infections chroniques sans signes cliniques de même qu'un état porteur asymptomatique (portage au niveau des sinus clitoridiens) peuvent être rencontrés (Mair et al., 1998 ; Wolfsdorf et Caudle, 2007).

Une endométrite infectieuse peut également être causée par une contamination de l'utérus par des agents opportunistes bactériens ou fongiques dans diverses situations telles que : la mise bas, la présence d'un pneumovagin ou une mauvaise fermeture du col, ces situations favorisant une contamination ascendante. Par ailleurs, la présence dans l'utérus de bactéries ou agents fongiques commensaux du tractus génital, du fait de l'incapacité pour la jument à évacuer le contenu utérin, peut aussi être à l'origine d'une endométrite (Paccamonti et Pycock, 2009 ; Couroucé-Malblanc et Thiriet, 2010).

De même, un traitement antibactérien ou antifongique mal maîtrisé peut conduire dans un second temps à une prolifération de germes, respectivement champignons ou bactéries, déjà présents au niveau des voies génitales de la jument et donc à une endométrite (LeBlanc, 2008).

Les bactéries principalement mises en évidence sont *Escherichia coli* et *Streptococcus*  $\beta$  hémolytique. Les fréquences varient selon la technique de prélèvement entre 16% et 42% pour *E. coli*, 36% et 39% pour *Streptococcus*  $\beta$  hémolytique (LeBlanc et al., 2007).

Pour résumer, dans 80% des cas d'endométrite bactérienne confirmée, un des 4 germes suivants est mis en évidence (Brinsko et al., 2010) :

- *Streptococcus equi* spp *zooepidemicus* - *Escherichia coli* (et *Enterobacter* spp.)
- *Pseudomonas aeruginosa* - *Klebsiella pneumoniae* Les principaux agents fongiques incriminés sont *Candida* spp. et *Aspergillus* spp.

Les contaminations sont généralement d'origine fécale ou cutanée. La particularité des endométrites fongiques est qu'elles sont fréquemment associées à des traitements antibiotiques inadéquats ou répétés à l'origine d'une altération de la microflore génitale et des défenses utérines.

Ce n'est toutefois pas systématique, et ces affections peuvent résulter de l'accumulation de facteurs favorisants, souvent chez les juments âgées. La présence d'une affection fongique est

souvent associée à un mauvais pronostic concernant l'avenir reproductif de la jument (Paccamonti et Pycocock, 2009).

La seule endométrite infectieuse évoluant réellement selon un mode aigu est la métrite puerpérale. Il s'agit d'une infection utérine consécutive à la mise-bas, et souvent secondaire à une dystocie ou une rétention placentaire.

L'utérus est alors le siège d'une multiplication bactérienne importante qui s'accompagne d'une contamination des tissus profonds et d'une diffusion des toxines ou des agents infectieux dans la circulation générale à l'origine de signes généraux et parfois compliquée d'une fourbure (Bruyas, 2013b).

Le traitement de l'affection utérine s'accompagne alors d'un traitement de soutien systémique que nous ne détaillerons pas ici : fluidothérapie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, couverture antibiotique large (LeBlanc, 2010b).

Dans les autres cas, les endométrites peuvent être aiguës sur le plan histologique mais évoluent cliniquement selon un mode chronique.

Celles-ci se manifestent rarement par des signes généraux, mais on met fréquemment en évidence la présence de liquide dans l'utérus et on observe occasionnellement des écoulements vulvaires qui sont alors très épais, purulents et de couleur blanche à jaune. De nombreux cas ne se manifestent que par une infertilité (Malschitzky et al., 2006).

### **2.2.2. Endométrite dégénérative chronique**

Ce type d'affection correspond à une endométrite associée à des lésions dégénératives chroniques (fibrose) de l'endomètre (Hoffmann, et al., 2009).

Ce type d'endométrite est plus fréquemment rencontré chez les juments âgées (Davies Morel, 2008; Betsch, 1992), mais aussi chez les juments multipares, car il semblerait que le nombre de couches de fibrose périglandulaire soit proportionnel au nombre d'années de gestation (Leishman, et al., 1982).

Elle peut aussi être retrouvée chez des juments présentant une incompetence cervicale ou un utérus pendulaire (LeBlanc, 2008).

D'autre part, les infusions à base de polyvidone iodée ou de saline hypertonique semblent être incriminées dans l'apparition progressive d'une telle fibrose de l'endomètre (Asbury et Lyle, 1993).

De même, l'endométrite infectieuse semble être un facteur favorisant (Hoffmann, et al., 2009).

En réalité, cette qualification a été introduite par Kenney (1978), elle résumait les

différentes altérations de l'endomètre de la jument, puis a été reprise par Schoon et al. (2000) afin de distinguer les différentes mal différenciations endométriales.

Les différents types d'endométrites chroniques représentent en réalité les différents stades du processus de fibrose. Parfois, la classification d'endométrite chronique active ou inactive, destructive ou non destructive est employée (Hoffmann, et al., 2009).

Il est distingué en général deux types d'endométrites chroniques (Davies Morel, 2008):

- les endométrites chroniques infiltratives : il est possible d'observer un contingent important de cellules mononuclées, telles les histiocytes et lymphocytes, au niveau de la biopsie de l'endomètre (Ricketts et Troedsson, 2007).
- les endométrites chroniques dégénératives : elles sont associées à une dégénérescence des glandes endométriales, celles-ci ne retrouvant pas leur état normal et ayant tendance à se remplir de lymphe et de sécrétions (Davies Morel, 2008).

Il est retrouvé des « nids » ainsi que des kystes glandulaires associés à de la fibrose périglandulaire mais aussi à de la fibrose diffuse au niveau du stroma (Ricketts et Alonso, 1991 ; Image 8).

Les juments présentant de telles lésions dégénératives de l'endomètre souffrent d'endométrites fréquentes récidivantes évoluant sur un mode clinique de type chronique. Ces lésions sont en effet un facteur de prédisposition à de nouvelles réactions inflammatoires (Bruyas, 2005).

L'endométrite chronique dégénérative est beaucoup plus fréquente chez les juments âgées, avec des lésions plus sévères apparaissant au-delà de 17 ans d'âge. L'effet « âge » semble plus important que l'effet « parité » sur l'apparition de cette affection (Ricketts et Alonso, 1991)

### **2.2.3. Endométrite post-insémination persistante (Persistant mating induced in dometritis ou PMIE)**

Ces endométrites constituent une cause majeure de subfertilité chez la jument (Watson, 2000; Bruyas, 2005).

La saillie ou l'insémination artificielle entraîne une réaction physiologique d'inflammation de l'endomètre au contact des spermatozoïdes.

Les juments en œstrus vont alors éliminer cette contamination en quelques heures, via des contractions utérines et une résorption par voie lymphatique, afin que l'endomètre soit apte à recevoir l'embryon le 6<sup>e</sup> jour post-ovulation.

Certaines juments dites « sensibles » sont cependant incapables d'éliminer cette

contamination et vont ainsi développer une endométrite (Bruyas, 2005).

Plusieurs hypothèses ont été émises quant à cette susceptibilité : Juments « résistantes » / « sensibles »

➤ une inefficacité des défenses immunitaires cellulaires et humorales en phase aiguë pour permettre une élimination complète des micro-organismes (Betsch, 1992) : la quantité de neutrophiles reste à un niveau élevé chez les juments résistantes alors qu'elle décline chez les juments « sensibles » (Watson, 2000).

➤ une activité réduite du myomètre conduisant à une diminution de la clairance utérine (Troedsson et Liu, 1991 ; Leblanc et al., 1994 ; Troedsson, 1999).

➤ la présence de monoxyde d'azote en quantité importante dans les sécrétions utérines des juments « sensibles » en réponse à l'inflammation.

➤ Ce dernier est en effet responsable de la relaxation du muscle lisse et donc potentiellement de l'altération du drainage mécanique de l'utérus par les contractions musculaires du myomètre (Lu et Morresey, 2006).

➤ des changements vasculaires utérins de type dégénératif (Wolfsdorf et Caudle, 2007 ; Pycock, 2007): la diminution de l'apport sanguin au niveau du myomètre pourrait être responsable de sa diminution d'activité (Troedsson, 1999).

➤ Ces désordres vasculaires sont généralement accompagnés de congestion veineuse et de lymphangiectasie ne permettant ni un drainage efficace de l'utérus ni un apport sanguin adéquat pour répondre à l'inflammation (Grüninger, et al., 1998; LeBlanc, 2008).

➤ une altération des contractions myométriales via les fibres nerveuses de type adrénérgique (Watson, 2000 ; Lu et Morresey, 2006 ; Troedsson, 2006 ; Pycock, 2007).

➤ La différence de clairance ne semble pas être due à un défaut de réponse à l'ocytocine (Cadario, et al., 1999).

Certaines juments semblent donc être prédisposées à cette affection, probablement suite à une déficience de contractions utérines et/ou une anomalie de résorption par voie lymphatique du contenu liquidien de l'utérus (Troedsson, 1999).

Il est admis que toute jument présentant une accumulation liquidienne utérine avant même d'être saillie ou inséminée, sera considérée comme « suspecte ». Si cette accumulation persiste plus de douze heures après l'introduction de semence, le diagnostic de prédisposition sera établi (Watson, 2000 ; Bruyas, 2005 ; Wolfsdorf et Caudle, 2007).

L'incidence à court terme de l'endométrite est en général une absence de gestation. En effet, l'inflammation endométriale persistante génère un milieu utérin dysgénésique pour l'éventuel embryon qui atteindra la cavité utérine six jours après ovulation (Bruyas, 2005).

La mort de l'embryon intervient le plus souvent au cours des deux premières semaines. Celle-ci étant due à l'environnement inflammatoire et infectieux de l'utérus ou indirectement à une libération de PGF2 $\alpha$  d'origine utérine (Betsch, 1992).

D'autre part, l'inflammation de l'endomètre peut se compliquer en phénomène infectieux voire en endométrite infectieuse chronique (Bruyas, 2005).

L'accumulation de fluides chez les juments « susceptibles » ainsi que la formation de lacunes lymphatiques sont préjudiciables à une future gestation et peuvent provoquer de sévères changements histopathologiques, notamment au niveau de l'endomètre mais aussi au niveau vasculaire (Wolfsdorf et Caudle, 2007 ; Pycock, 2007).

Généralement, les juments « sensibles » présentent de grandes difficultés à la conception, et sont qualifiées de « repeat breeders » (Pycock, 2007).

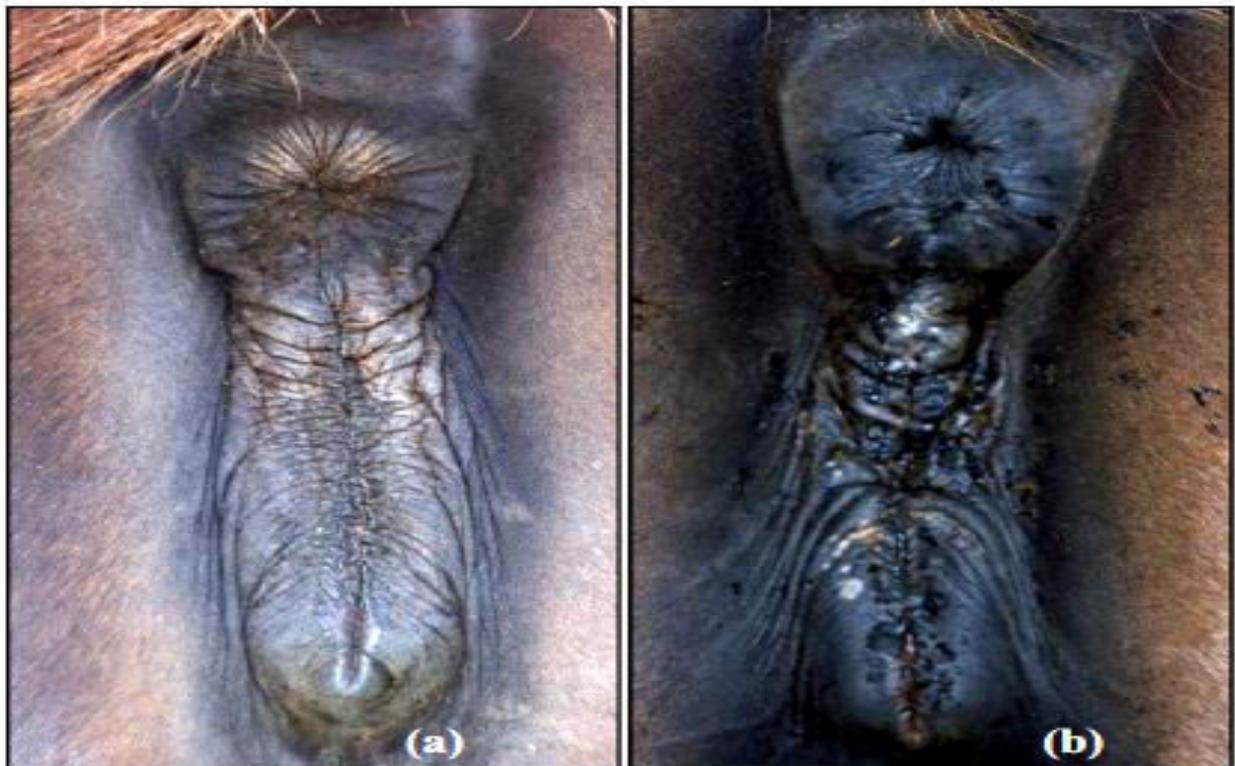
### **2.3. Facteurs favorisants**

#### **2.3.1. Facteurs anatomiques**

De nombreuses anomalies de conformation de l'appareil génital de la jument sont susceptibles de favoriser le développement des endométrites. On distingue les anomalies des diverses structures jouant un rôle de barrière au sein de l'appareil génital de celles diminuant la capacité d'élimination des débris, germes et fluides présents dans l'utérus.

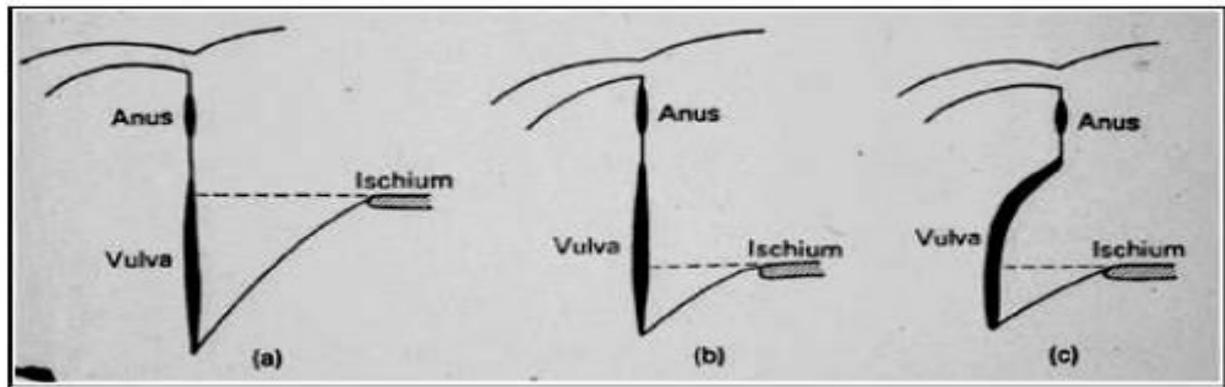
##### **2.3.1.1. Vulve et sphincter vestibulo-vaginal**

La vulve est la première barrière protégeant l'appareil reproducteur du milieu extérieur. Ainsi, lorsque celle-ci n'est pas étanche, du fait de cicatrices par exemple, elle va livrer passage à des germes et favoriser ainsi une contamination ascendante du tractus génital (Maischberger et al., 2008, **FIGURE 3**).



**FIGURE 5** Conformation vulvaire : a. Vulve saine l'apposition des deux lèvres permet une bonne étanchéité b. Vulve anormale présentant des cicatrices empêchant une bonne étanchéité (Maischberger et al., 2008).

De même, une commissure vulvaire dorsale trop haute (située à plus de 5 centimètres audessus de l'horizontale réunissant les deux ischions) (Blanchard et al., 1998) associée à une vulve basculée (**FIGURE 4**) favorisent, en cas d'incapacité du sphincter vestibulo-vaginal, l'apparition d'un pneumovagin et les contaminations d'origine fécale (Hurtgen, 2006). Cette anomalie est fréquemment rencontrée chez les pouliches de course du fait de l'absence de tissus graisseux.



**FIGURE 6** Représentation schématique des différentes conformations vulvaires rencontrées : a. Bonne conformation, b. Commissure dorsale trop haute, c. Vulve basculée (Caudle, 1996).

### 2.3.1.2. Col

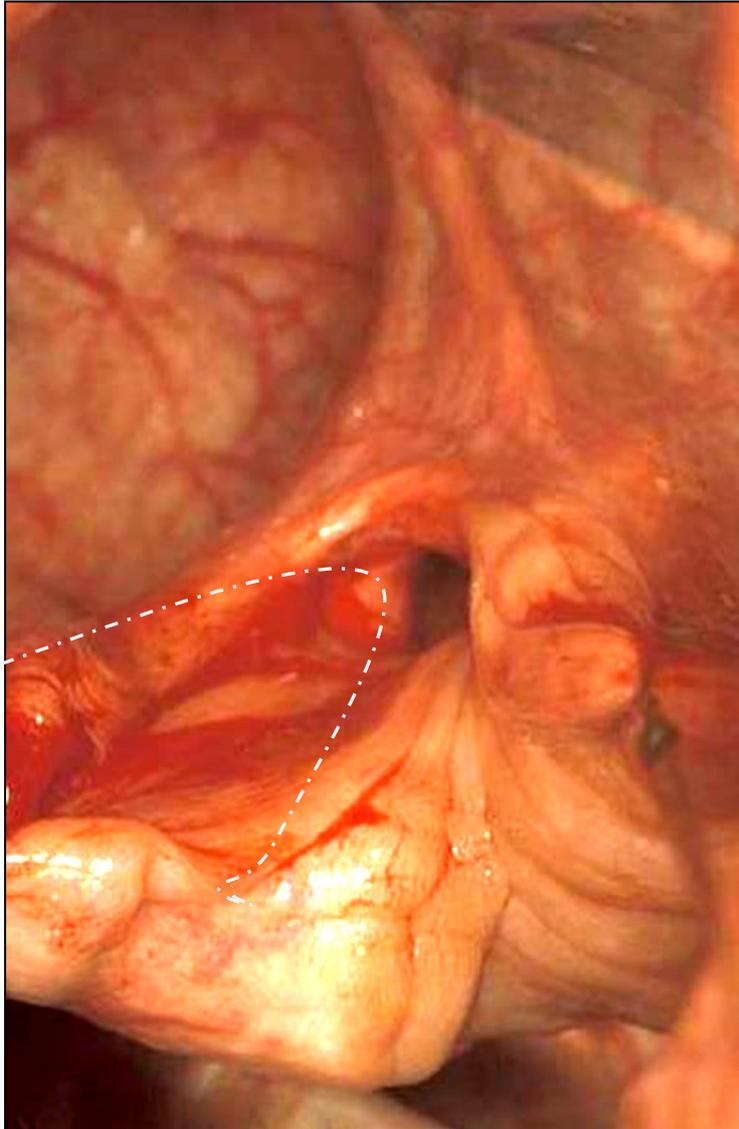
Le col de l'utérus, lorsqu'il est fermé, interdit l'entrée d'éléments étrangers dans l'utérus, et joue un rôle protecteur (Ginther, 1992). Un défaut d'étanchéité va alors permettre une contamination ascendante de l'utérus par des microorganismes d'origine fécale ou provenant de la microflore vestibulaire et vaginale (Couroucé-Malblanc et Thiriet, 2010) ainsi que l'entrée d'urine. Inversement, une ouverture insuffisante du col en oestrus va nuire à un drainage correct du contenu utérin (débris, fluides, germes, spermatozoïdes et liquide séminal après insémination) et à nouveau favoriser l'inflammation, voire l'infection, de l'endomètre (Maischberger et al., 2008 ; LeBlanc et Causey, 2009). Ainsi 75% des juments présentant une PMIE ont un col fermé 36 à 48h après insémination (Malschitzky et al., 2006).

Des lésions cervicales, souvent conséquences de manœuvres obstétricales, peuvent avoir l'une ou l'autre conséquence (**FIGURE 5**).

### 2.3.1.3. Utérus

L'utérus subit des modifications de conformation au cours de la vie de la jument. Elles peuvent apparaître du seul fait de l'avancée en âge ou être liées au nombre de gestations.

Un utérus pendulaire, une disparition des plis longitudinaux de l'endomètre ou encore des adhérences au niveau de la paroi utérine vont favoriser une accumulation de fluide dans l'utérus et la persistance de l'inflammation (LeBlanc et Causey, 2009).



**FIGURE 7 :** Lacération cervicale observable à l'examen vaginoscopique : (d'après Blanchard et al., 1998).

### **2.3.2. Facteurs histologiques**

Associées aux anomalies anatomiques de l'utérus, des altérations histologiques peuvent accroître la sensibilité aux endométrites. Celles-ci peuvent être liées à l'âge et aux imprégnations hormonales cycliques (Ricketts et Alonso, 1991) et leur apparition, accélérée par des stimulations et inflammations répétées.

Ces modifications de l'endomètre sont caractéristiques des endométrites chroniques dégénératives. On peut citer la lymphangiectasie (dilatation des canaux lymphatiques drainant l'endomètre conduisant à des lacunes lymphatiques), l'hyperplasie glandulaire, la fibrose périglandulaire, la dégénérescence vasculaire ou encore les modifications de l'appareil

mucociliaire, comme une disparition des cils, une baisse de leur mobilité ou un asynchronisme (LeBlanc et Causey, 2009). L'ascenseur mucociliaire contribue en effet en synergie avec les contractions utérines à l'élimination des débris, des bactéries et des résidus de la fécondation tels que les spermatozoïdes et le plasma séminal (Causey, 2007a) et joue ainsi un rôle primordial dans les défenses utérines

### **2.3.3. Facteurs physiologiques**

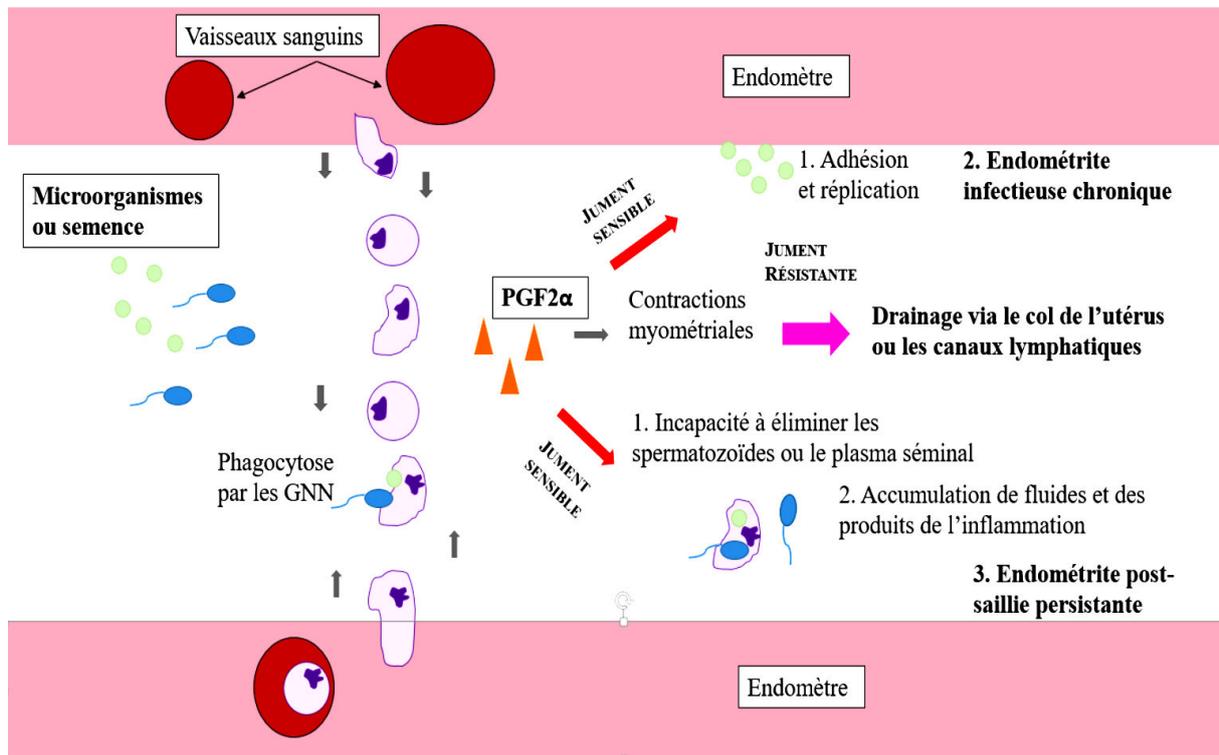
Certaines juments ayant une sensibilité accrue aux endométrites présentent un retard de vidange utérine après insémination ou saillie (Evans et al., 1987 ; Troedsson et Liu, 1991). Elles accumulent également 6 fois plus de liquide intra-utérin après challenge bactérien (Troedsson et Liu, 1992).

Ce retard de vidange peut être lié à un défaut de contraction du myomètre. En effet, chez les juments qualifiées de sensibles, l'activité myoélectrique après inoculation bactérienne intra-utérine est nettement retardée par rapport à celles de juments qualifiées de résistantes, mais aussi bien moindre (Troedsson et al., 1993a).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette différence d'activité, comme la fibrose myométriale (Dimock et Edwards, 1928) ou encore un défaut intrinsèque de contractilité des cellules myométriales (Rigby, 2001).

A ce défaut de contractilité utérine peut s'ajouter un dysfonctionnement de l'ascenseur mucociliaire de la muqueuse utérine. Le rôle des défenses immunitaires de la jument dans la physiopathologie des endométrites a également été étudié (**FIGURE 6**). Il semble que l'immunité humorale soit fonctionnelle chez les juments qualifiées de sensibles aux endométrites, et ne soit donc pas un facteur majeur dans la physiopathologie des endométrites. De nombreuses études ont abordé le rôle des polynucléaires neutrophiles (GNN) dans la résistance aux endométrites, avec des résultats contrastés, montrant tantôt que les GNN sont moins fonctionnels chez les juments sensibles, tantôt qu'ils le sont autant voire plus que chez les juments que l'on considère comme résistantes (Troedsson, 1999).

Il a été montré par la suite, que, pour les juments dites sensibles aux endométrites, l'environnement local intra-utérin est à l'origine d'un défaut de phagocytose par les neutrophiles du fait, notamment, d'un défaut d'opsonisation. Ces mêmes neutrophiles s'avèrent en effet parfaitement fonctionnels *in vitro*, dans un milieu adéquat (Troedsson et al., 1993b).



**FIGURE 8** Proposition de modèle des défenses immunitaires locales au niveau de l'utérus chez la jument et leur rôle dans la résistance ou la sensibilité aux endométrites infectieuses chroniques et post-saillie. (D'après Troedsson, 1999)

## 2.4. Impact sur la fertilité

Les endométrites conduisent à des échecs de reproduction par le biais de non fécondation, de mort foetale précoce (avant 150 jours de gestation), d'avortements en milieu de gestation ou d'une baisse du taux de collecte d'embryons. Elles peuvent aussi conduire à la contamination du poulain par une bactérie pathogène à la naissance, à une métrite post-partum ou à une augmentation des délais d'obtention d'une nouvelle fécondation (LeBlanc et Causey, 2009).

Diagnostiquée par cytologie utérine (nombre de neutrophiles par champ), l'endométrite est associée à une diminution du taux de réussite de l'insémination ou de la saillie (Nielsen, 2005 Riddle et al., 2007).

TABLEAU 1

Taux de gestation à 28 jours par cycle en fonction du nombre de neutrophiles observés sur une cytologie utérine au microscope optique (x400) (D'après Nielsen 2005 et Riddle et al., 2007).

| <b>Nombre de neutrophiles / champ (x400)</b> | <b>0-2</b>    | <b>2-5</b>      | <b>&gt;5</b>    |
|--|---------------|-----------------|-----------------|
| <b>Taux de gestation par cycle</b>           | <b>60-61%</b> | <b>36-46,5%</b> | <b>20,5-23%</b> |

rapportant le taux de gestation aux cultures positives. On constate alors qu'au sein des juments ne présentant aucun signe d'inflammation à la cytologie, celles pour qui le résultat de l'examen bactériologique est positif ont un taux de gestation à 28 jours de 36% alors qu'il est de 60% lorsque les résultats de l'examen bactériologique sont négatifs (Riddle et al., 2007).

De même, l'accumulation de liquide dans la lumière utérine dans les deux jours suivant la saillie, que l'on peut corrélér à l'inflammation endométriale, concerne **15 à 43% des juments** selon les études. Les juments présentant des problèmes de fertilité y sont préférentiellement sujettes (TABLEAU 2) (Barbacini et al., 2003).

**TABLEAU 2** : Incidence de l'accumulation de liquide dans l'utérus après insémination (d'après Barbacini et al., 2003). (a,b Les pourcentages présentant des exposants différents sont significativement différents au seuil de  $p < 0,05$ )

| <b>Groupe</b>              | <b>Primipares</b>           | <b>Juments ayant<br/>pouliné</b> | <b>Juments infertiles</b>   |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| <b>Présence de liquide</b> | 34/172 (19,7%) <sup>a</sup> | 228/157 (17,8%) <sup>a</sup>     | 64/107 (38,3%) <sup>b</sup> |
| <b>Absence de liquide</b>  | 138/172 (80,2%)             | 129/157 (82,2%)                  | 103/167 (61,7%)             |

Cette accumulation de liquide a un impact négatif sur la fertilité ; le taux de gestation va de 53 à 62% en l'absence de fluide contre 22 à 49% en présence de fluide (Newcombe, 1997 ; Watson et al., 2001 ; Barbacini et al., 2003). Une augmentation du taux de morts embryonnaires est également rapportée (Adams et al., 1987).

Les résultats des études sont plus nuancés quant à l'accumulation de fluide au cours de l'oestrus qui n'est pas clairement liée à une dégradation des performances de reproduction. En effet, 11% à 39% des juments accumulent du liquide intra-utérin en oestrus (Squires et al., 1989 ; Watson, 2000) et présentent également une diminution du taux de récupération d'embryons.

Ces résultats s'opposent à ceux de Reilas et al. (1997) mais concordent avec les conclusions ultérieures de Pycock et Newcombe (1996b) qui ont mis en évidence des taux de gestation diminués suite à la mise en évidence de liquide dans l'utérus en oestrus (TABLEAU 3).

**TABLEAU 3** Evaluation échographique de la quantité de liquide utérin en oestrus et taux de gestation chez 208 juments (D'après Pycock et Newcombe, 1996b).

| <b>Epaisseur de liquide dans l'utérus avant insémination</b> | <b>Nombre de juments</b> | <b>Taux de gestation</b> |
|--|--------------------------|--------------------------|
| <b>Absence de fluide visible</b>                             | 185                      | 52%                      |
| <b>1 à 20 mm</b>   | 15                       | 27%                      |
| <b>&gt;20 mm</b>   | 8                        | 13%                      |

Compte tenu de leur fréquence et leur impact sur les performances de reproduction, les endométrites sont une affection majeure pour le praticien équin. Abordons à présent les différents outils diagnostiques permettant de mettre en évidence les endométrites.

## 2.5. Diagnostic

Hormis dans le cas des endométrites vénériennes qui peut se faire avant la saison de reproduction afin de détecter les animaux porteurs, le diagnostic des endométrites se fait généralement au cours de l'investigation d'une infertilité.

L'examen clinique ainsi que l'anamnèse et les commémoratifs apportent de nombreux éléments. Ainsi, les résultats de reproduction des saisons ou des cycles précédents, les modalités de mise à la reproduction ainsi que l'historique d'éventuelles lésions au niveau de l'appareil génital, consécutives à une mise bas ou à des manipulations obstétricales permettent déjà d'orienter le diagnostic.

L'examen clinique va mettre en évidence certains facteurs favorisant des endométrites comme les défauts de conformation de l'appareil génital ainsi que les lésions ou leurs séquelles au niveau de la vulve, du vagin ou du col. La suspicion d'endométrite devra ensuite être investiguée, et le praticien dispose pour cela de différents outils.

### 2.5.1. Cytologie et bactériologie

Outils diagnostiques bien connus, la cytologie et la bactériologie sont fréquemment utilisées pour mettre en évidence les endométrites, bactériennes notamment. Réaliser des prélèvements utérins chez la jument, mais également au niveau de la fosse clitoridienne, du sinus clitoridien et du vestibule ainsi que chez l'étalon au niveau de l'urètre, de la semence et

de la fosse urétrale (et/ ou le sinus urétral) est particulièrement utile pour détecter les pathogènes sexuellement transmissibles avant la saison de monte (Paccamonti et Pycock, 2009).

Le prélèvement utérin peut être réalisé de manière standard à l'aide d'un écouvillon classique, protégé des contaminations par la main du manipulateur jusqu'au passage de l'entrée du col, avec un écouvillon sous double gaine, avec une cytobrosse (méthode qui semble apporter les meilleurs résultats pour l'analyse cytologique) ou encore à partir de biopsies (Card, 2005 ; Cocchia et al., 2012 ; Walter et al., 2012 ; Buczkowska et al., 2014). On peut également réaliser un rinçage de faible volume de l'utérus avec du liquide physiologique tamponné (entre 60 et 250 mL selon les études).

L'échantillon est ensuite centrifugé afin de récupérer le culot qui est remis en suspension dans une petite quantité de liquide pour être mis en culture ou étalé sur lame pour étude cytologique (Ball et al., 1988 ; Cocchia et al., 2012 ; Christoffersen et al., 2015).

La présence de cellules endométriales permet de s'assurer de la qualité du frottis (Paccamonti et Pycock, 2009). On observe également des neutrophiles, des lymphocytes, des monocytes ou macrophages, des érythrocytes et des squames. Les paramètres suivants sont évalués : nombre de neutrophiles, présence de bactéries, levures ou champignons, présence de débris. Les germes et les débris doivent être quantifiés (Card, 2005).

Différents critères ont été proposés pour interpréter les résultats de cytologie, sans réel consensus. Selon les auteurs, il faut prendre en compte, le nombre de neutrophiles par champ, le nombre de neutrophiles par lame, le ratio neutrophiles/cellules épithéliales ou encore le pourcentage de neutrophiles par rapport au nombre total de cellules. Par ailleurs, certains proposent une distinction entre une cytologie positive et négative, alors que d'autres préfèrent quantifier le degré d'inflammation (Knudsen, 1964 ; Wingfield Digby et Ricketts, 1981 ; Asbury, 1984a, 1984b ; Couto et Hughes, 1984 ; La Coeur et Sprinkle, 1985 ; Crickman et Pugh, 1986 ; Ley, 1986 ; Ricketts et Mackintosh, 1986 ; Ball et al., 1988 ; Purswell et al., 1989 ; Brook, 1993 ; Nielsen, 2005).

Par exemple, une endométrite active se caractérise d'après Paccamonti et Pycock (2009) par la présence de plus de 5 neutrophiles par champ au grossissement 400 (le nombre de champs considéré n'est pas précisé). Card (2005) a proposé une clé de lecture des lames de cytologie. (**TABLEAUX 4,5 et 6**). L'idée est d'établir un score pour le pourcentage de neutrophiles, pour le nombre de bactéries et pour la quantité de débris (proportion de la surface de la lame recouverte des débris), et d'utiliser ces 3 paramètres dans l'interprétation. Les scores bactériens sont plus élevés chez les juments inséminées que chez les témoins, ce

qui confirme que la semence ou l'insémination favorisent la contamination de l'utérus et que la présence d'un faible nombre de bactéries dans l'utérus post-insémination n'est pas anormale. Il semblerait que la quantité de débris puisse être corrélée au nombre de neutrophiles et aux effets de l'inflammation sur l'utérus, notamment sur l'aspect du mucus.

**TABLEAU 4** Différents critères d'évaluation du degré d'inflammation en fonction de la cytologie : par rapport au pourcentage de neutrophiles par rapport au nombre total de cellules (Card, 2005) ou du nombre moyen de neutrophiles par champs (Riddle et al., 2007).

| Degré d'inflammation                             | Nulle | légère | modérée | sévère |
|--|-------|--------|---------|--------|
| Neutrophiles (%)                                 | <5%   | 5-15%  | 15-30%  | >30%   |
| Neutrophiles<br>(Nombre moyen par<br>champ > 10) | 0-2   | -      | 2-5     | > 5    |

**TABLEAU 5** Détermination du score bactérien d'une lame de cytologie en fonction du nombre de bactéries par champ (x1000), (d'après Card 2005).

| Bactéries<br>(x1000) | 0 sur 30<br>champs | 1 sur 30<br>champs | 1 sur 10<br>champs | 2 à 10 par<br>champ | 11 à 50 par<br>champ |
|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|
| Score                | 1                  | 2                  | 3                  | 4                   | 5                    |

**TABLEAU 6** Score d'une lame de cytologie en fonction de la proportion de débris couvrant la surface de la lame (d'après Card 2005).

| Débris (%) | <25% | <50% | <75% | >75% |
|------------|------|------|------|------|
| Score      | 1    | 2    | 3    | 4    |

Il n'y a pas de variation des paramètres cytologiques après ovulation chez les juments non inséminées chez lesquelles sont observés quelques neutrophiles. Il s'agirait d'une population résidente qui ne varie que peu dans les 96 heures suivant l'ovulation (Card et al., 2004). Une inflammation persistante serait quant à elle associée à un taux de neutrophiles augmenté (>10%), un nombre de bactéries supérieur à 1 pour 30 champs ou plus de 50% de débris entre 24 et 96 heures post-insémination. Toutefois, la décision de traiter doit avant tout se baser sur la clinique (tonus utérin, accumulation de liquide) en parallèle des résultats de la cytologie ou de la bactériologie. Une jument présentant > 5% de neutrophiles à l'analyse cytologique est

suspecte d'inflammation utérine et doit être surveillée, même si de nombreuses études considèrent cette inflammation comme physiologique (Card, 2005).

Dans la plupart des cas, le diagnostic est établi en confrontant les résultats de la cytologie à ceux de la bactériologie. Ainsi, si on met en évidence un agent pathogène, alors on peut conclure à une endométrite à partir de 2 neutrophiles par champ à la cytologie (moyenne sur 10 champs au grossissement x 1000) (Riddle et al., 2007). On peut cependant être confronté à des résultats discordants entre la cytologie et la bactériologie. Une cytologie positive est associée à une bactériologie négative dans 37% des cas dans l'étude de Nielsen et al. (2008). Ceci peut être liée à :

- une inflammation résiduelle suite à une infection antérieure.
- une inflammation non infectieuse liée par exemple au reflux d'urine dans l'utérus, à un pneumovagin ou à une production excessive de mucus.
- un résultat de l'examen bactériologique faussement négatif (Paccamonti et Pycocck, 2009).

Inversement, on peut être confronté à une cytologie négative associée à une bactériologie positive. C'est le cas dans 66% des analyses réalisées par Nielsen et al. (2010). Ceci peut s'expliquer par :

- un résultat faussement positif de l'examen bactériologique lié à une contamination de l'échantillon.
- la présence de certains pathogènes induisant une réponse neutrophilique plus modérée, tels *E. coli*, *S. Aureus* ou *Pseudomonas* spp. . Ces agents pathogènes sont également associés de façon moins fréquente à la présence de liquide dans l'utérus (LeBlanc, 2010a).

La spécificité et la sensibilité de la cytologie et de la bactériologie indépendamment l'une de l'autre, ont été évaluées (**TABLEAU 7**). Les prélèvements ont été obtenus, pour la bactériologie à l'aide d'un écouvillon et pour la cytologie, en réalisant un frottis à partir d'une biopsie. Le gold standard utilisé est la présence d'une infiltration neutrophilique de l'épithélium luminal et du *stratum compactum* considérée comme définissant la présence d'une endométrite (Nielsen, 2005). Il en résulte que la bactériologie est à l'origine de nombreux faux négatifs, mais qu'un résultat positif est bien diagnostique d'une endométrite. Ainsi, lorsque l'on réalise les prélèvements à l'aide d'un lavage de faible volume, on obtient, avec le même gold standard, des résultats différents en termes de sensibilité et spécificité (**TABLEAU 8**, LeBlanc et al., 2007).

La bactériologie atteint une sensibilité de 0,71 et devient donc un outil plus fiable pour diagnostiquer seule une endométrite bactérienne. Il semble que cela soit lié à une plus grande capacité à détecter les bactéries Gram-négatives. En effet, le pourcentage d'échantillons

positifs pour *Streptococcus*  $\beta$  hémolytiques est similaire lorsque les prélèvements sont faits par rinçage de faible volume ou par écouvillon (respectivement 38% et 39%), alors qu'il est significativement plus élevé lorsque les échantillons sont prélevés par un lavage pour *E. coli* (42% contre 16% lorsque l'on réalise des écouvillons).

**TABLEAU 7 :** Valeurs diagnostiques de la bactériologie et de la cytologie pour le diagnostic des endométrites (d'après Nielsen, 2005)

|                                   | <b>Bactériologie</b> | <b>Cytologie</b> |
|-----------------------------------|----------------------|------------------|
| <b>Sensibilité</b>                | <b>0,34</b>          | <b>0,77</b>      |
| <b>Spécificité</b>                | <b>1</b>             | <b>1</b>         |
| <b>Valeur prédictive positive</b> | <b>1</b>             | <b>1</b>         |
| <b>Valeur prédictive négative</b> | <b>0,44</b>          | <b>0,62</b>      |

**TABLEAU 8 :** Valeurs diagnostiques de la bactériologie et de la cytologie, réalisées à partir d'un lavage de faible volume, pour le diagnostic des endométrites (d'après LeBlanc et al., 2007)

|                    | <b>Bactériologie</b> | <b>Cytologie</b> |
|--------------------|----------------------|------------------|
| <b>Sensibilité</b> | <b>0,71</b>          | <b>0,80</b>      |
| <b>Spécificité</b> | <b>0,86</b>          | <b>0,67</b>      |

Cela peut s'expliquer par des différences de relation hôte-pathogène entre ces différents organismes. Pour ce qui est de l'évaluation cytologique de l'inflammation à partir du liquide de lavage, il semblerait que la présence de neutrophiles ne soit pas un critère suffisant. Il s'avère en effet que si l'on se fie uniquement à ce critère, on obtient 86% de faux positifs à la bactériologie, alors que si l'on utilise également l'aspect du liquide récupéré, celui-ci n'est plus que de 21% ; si l'on ajoute la présence de débris, on tombe à 11%. Ainsi, on considèrera les résultats comme négatifs en l'absence de neutrophiles, mais à condition que la quantité de débris soit faible, et si le liquide récupéré est limpide. Cela peut s'expliquer par une destruction des cellules au cours de la centrifugation, mais aussi par des différences liées au type de microorganisme identifié. Il semble en effet que les infections à bactéries Gram-négatives soient moins souvent associées à des cytologies positives que celles à bactéries Gram-positives (Riddle et al., 2007). Il semble donc logique que si l'on identifie une plus

grande proportion des bactéries Gram-négatives, on ait également un plus grand nombre de cytologies négatives associées (LeBlanc et al., 2007).

### 2.5.2. Echographie

Une endométrite, notamment s'il s'agit d'une endométrite persistante post-saillie, ne se manifeste parfois que par une accumulation de liquide dans l'utérus (**FIGURE 7**). L'outil diagnostique de choix dans ce cas est alors l'échographie, qui permet d'obtenir des résultats concrets rapidement, facilement et de manière non invasive. On peut ainsi, dès 6 à 12 heures après insémination (Troedsson, 1997 ; Bucca et al., 2008), ou plus souvent entre 24 et 48 heures (Maischberger et al., 2008), identifier les juments ayant une mauvaise vidange utérine et susceptibles de présenter une inflammation pathologique de l'utérus. Pour ce qui est de l'interprétation, 99% des cytologies montrant des neutrophiles proviennent de juments chez lesquelles du liquide libre dans l'utérus a été mis en évidence à l'échographie. On peut donc exclure une endométrite lorsque l'échographie est négative (Pycock et Newcombe, 1996b). Plus récemment, on a pu associer la présence de liquide dans l'utérus en oestrus à une augmentation du nombre de neutrophiles dans la lumière utérine : les juments Pur-sang qui présentent du liquide intra-utérin au deuxième ou troisième jour d'oestrus ont 1,5 fois plus de chances d'avoir plus de 5 neutrophiles par champ (grossissement x 400) (Bureleson et al., 2010).

Il faut toutefois garder à l'esprit que la présence de liquide dans l'utérus peut être non inflammatoire, même si on considère généralement que la mise en évidence de liquide libre d'une épaisseur de plus de 15-20 mm dans la lumière utérine est diagnostique de PMIE (Maischberger et al., 2008).

Pour ce qui est des endométrites bactériennes, la proportion de cultures positives est supérieure chez les juments présentant du liquide dans l'utérus (29%) que chez celles pour qui ce n'est pas le cas (11%) (Pycock et Newcombe, 1996b). Plus précisément, l'isolement de *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp. ou de bactéries non pathogènes (streptocoques alpha, *Bacillus*, *Micrococcus*) n'est associé à la présence de liquide intra-utérin que dans 17% à 39% des cas contre 45-55% des cas avec *Streptococcus*  $\beta$  hémolytique, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* ou des levures. Cela semble suggérer que les agents infectieux n'induisent pas tous la même réponse inflammatoire, et que certains conduisent préférentiellement à une accumulation de liquide dans l'utérus.

D'autres signes échographiques peuvent être recherchés, qui peuvent évoquer une endométrite subclinique : un oedème excessif avant ou après l'insémination, un œdème

persistant sous imprégnation progestéronique ou absent sous imprégnation oestrogénique ainsi que la présence de lignes hyperéchogènes courtes et épaisses au sein de l'utérus, compatibles avec la présence d'air ou d'un exsudat dans l'utérus (LeBlanc et Causey, 2009 ; Samper, 2009).



**FIGURE 9** Observation échographique de liquide libre dans la lumière utérine en coupe transversale (Maischberger et al., 2008)

### **2.5.3. Histologie**

La biopsie est également un outil intéressant, qui permet une évaluation globale des performances reproductives d'une jument. On peut parfois mettre en évidence des signes d'inflammation et ainsi identifier différents types de cellules inflammatoires au sein de l'endomètre. On associe en général les endométrites aiguës à un afflux de neutrophiles et les cas chroniques à la présence majoritaire de lymphocytes, ceux-ci étant souvent associés à quelques éosinophiles (Kenney, 1978).

Toutefois, l'augmentation du nombre de lymphocytes et éosinophiles dans le stroma endométrial dans les 20h suivant l'insémination ou après inoculation bactérienne (*S. zooepidemicus*), suggère un rôle dans la réponse aiguë aux endométrites bactériennes. Il faut également prendre en compte qu'il existe des variations dans la quantité de neutrophiles présents selon le stade du cycle. Ainsi, une endométrite diagnostiquée au cours de l'oestrus sera associée à un nombre de neutrophiles plus important que si elle est diagnostiquée en dioestrus.

Il semblerait par contre que le stade du cycle ait une importance moindre pour ce qui est de l'infiltration endométriale par les lymphocytes et les éosinophiles, qui dépend plutôt de l'agent causal de l'endométrite. On en observe ainsi davantage suite à une inoculation bactérienne qu'au cours d'une inflammation post-saillie (Oddsdottir et al., 2008). Le plus souvent, la biopsie est utile pour identifier certaines causes d'endométrite subclinique, notamment les remaniements de l'endomètre observés en cas d'endométrite dégénérative. Ces modifications sont corrélées à l'aptitude d'une jument à reproduire (Kenney et Doig, 1986, **FIGURE 8, TABLEAU 9**). Elles permettent également de réaliser des analyses cytologiques et bactériologiques. Ces dernières présentent une meilleure sensibilité que lorsque l'on réalise le prélèvement à l'aide d'un écouvillon (82% contre 34%), et une bonne spécificité de 92% (Nielsen, 2005).

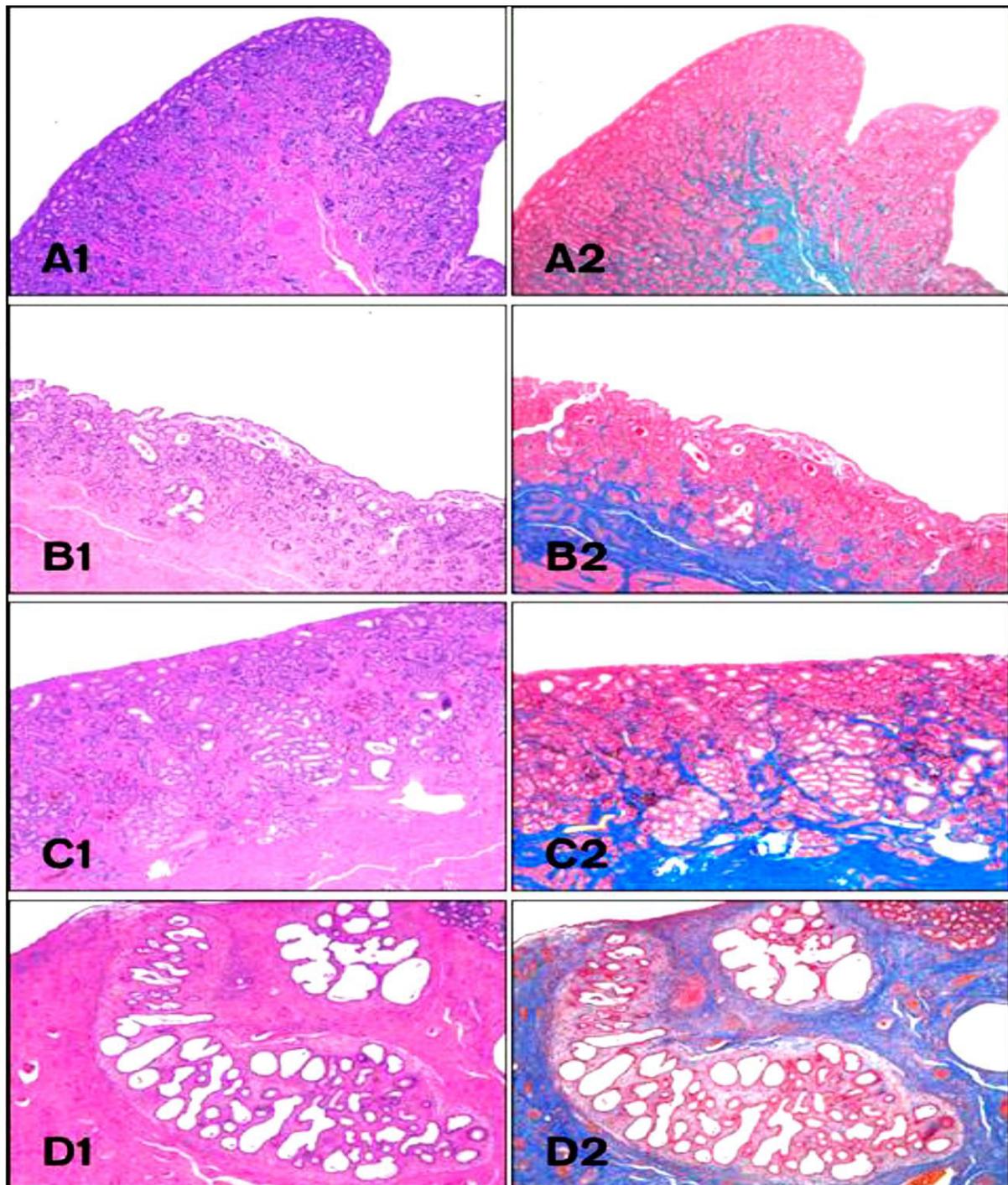
**TABLEAU 9** Taux de gestations menées à terme en fonction de la catégorie histologique à laquelle appartient la biopsie endométriale (d'après Kenney et Doig, 1986).

| Catégorie | Caractéristiques histologiques   | Taux de gestations menées à terme |
|-----------|--|-----------------------------------|
| I         | - Normale  | 80-90%                            |
| IIa       | - Atrophie de l'endomètre.<br>- Infiltration leucocytaire du <i>stratum compactum</i> diffuse faible à moyenne.<br>- Fibrose périglandulaire de n'importe quel degré (quelques glandes), moins de 2 ilots de fibrose par champs microscopique de 5.5mm<br>- Lacunes lymphatiques | 50-80%                            |
| IIb       | - 2 ou plusieurs lésions de IIa<br>- Inflammation sévère diffuse.<br>- Fibrose uniformément distribuée<br>- Deux à 4 noyaux de fibrose par champs (5,5mm)<br>- Lésions de la catégorie IIa et historique d'infertilité de 2 ou plusieurs années                                  | 10-50%                            |
| III       | - Anomalies sévères<br>- Association de 2 ou plusieurs lésions de IIb<br>- Inflammation sévère généralisée<br>- Fibrose périglandulaire généralisée (>5 noyaux de fibrose/5mm quelle que soit la sévérité)<br>- Lacunes lymphatiques palpables<br>- Hypoplasie de l'endomètre    | 10%                               |

Les lésions dégénératives mises en évidence sur les coupes histologiques sont diverses, et sont principalement liées à l'âge et à la parité, toutefois, l'apparition de ces modifications peut être favorisée par des facteurs extérieurs dont une inflammation persistante de l'utérus. On peut citer (Causey et al., 2008 ; LeBlanc et Causey, 2009 ; **FIGURE 8**) :

- l'élastose, dégénérescence vasculaire, qui se développe avec le nombre de gestations (Schoon et al., 1999 ; Liu et al., 2008) et qui concerne l'endomètre et le myomètre ;
- la perte de l'épithélium ou inversement une hyperplasie épithéliale, associés à un exsudat excessif et marqueurs d'une irritation utérine excessive :
- la lymphangiectasie, dilatation des canaux lymphatiques, parfois secondaire à une dégénérescence vasculaire et survenant souvent lors d'inflammations chroniques, ou d'un défaut de drainage utérin ;
- la fibrose périglandulaire.
- l'ectasie (ou dilatation) glandulaire.

Les trois dernières sont progressives et considérées comme une évolution normale de l'endomètre, liée à l'âge et aux imprégnations hormonales cycliques de l'utérus (Ricketts et Alonso, 1991), même si leur apparition peut être favorisée par des facteurs extérieurs comme les inséminations répétées, les contaminations de l'utérus ou encore les manipulations obstétricales (Ricketts et Troedsson, 2007).



**FIGURE 10** Coupes histologiques présentant les 4 stades définis par Kenney et Doig (1986). Microscope optique grossissement x40. Colonne de gauche : lames colorées à l'hématoxyline-éosine ; colonne de droite : lames colorées au trichrome de Masson. A : stade I, B : stade IIa, C : stade IIb, D : stade III (Aresu et al., 2012).

### **2.5.4. Endoscopie**

Autre outil diagnostique auquel il est possible d'avoir recours, l'endoscopie utérine est le seul examen permettant d'évaluer l'ensemble de l'utérus et donc d'être plus précis concernant l'avenir reproductif de la jument (Bracher et Allen, 1992 ; Bracher et al., 1992).

Elle est principalement réalisée au cours du dioestrus ou en début d'oestrus et peut mettre en évidence des lésions utérines telles adhérences, cicatrices, perte des plis endométriaux ou encore des infections focales de la paroi utérine, ensemble de lésions à l'origine d'endométrites subcliniques (Bracher et al., 1992).

On peut utiliser de l'air ou du sérum physiologique pour dilater l'utérus, mais l'utérus peut être irrité par l'insufflation d'air. Il faut s'assurer d'avoir retiré l'air de l'utérus, et le rincer avec du sérum physiologique, voire administrer un traitement local antibiotique suite à l'examen (LeBlanc et Causey, 2009).

Une fois établi le diagnostic d'endométrite, celle-ci doit être prise en charge rapidement afin de pouvoir remettre la jument à la reproduction et d'améliorer ses chances d'amener un poulain à terme.

## **2.6. Traitement des endométrites**

Le traitement des endométrites comporte plusieurs volets et malgré des similitudes, il existe des particularités en fonction du type d'endométrite rencontrée. Mettre en place une thérapeutique lors d'endométrite a trois objectifs principaux : limiter l'inflammation, éliminer les éventuels agents infectieux et favoriser la vidange utérine. Il faut parfois intervenir sur les facteurs favorisants, notamment les défauts anatomiques, qui devront dans certains cas être corrigés pour prévenir les récurrences. C'est notamment le cas lors d'endométrite bactérienne ou fongique persistantes, mais nous n'aborderons pas ici les différentes techniques chirurgicales utilisées et nous nous limiterons aux traitements médicaux des endométrites.

### **2.6.1. Stimuler la vidange utérine**

La première étape consiste dans presque tous les cas à stimuler la vidange utérine. En effet, cela permet d'éliminer les agents infectieux, les produits de l'inflammation, les débris ainsi que le liquide. On y a donc recours en cas d'endométrite infectieuse bactérienne ou fongique, mais aussi lors de PMIE ou même d'endométrite dégénérative qui implique fréquemment un mauvais drainage utérin. Pour cela, on va avoir recours à des traitements utérotoniques associés ou non à des lavages utérins.

### 2.6.1.1. Traitements utérotoniques

Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'ocytocine pour améliorer la vidange de l'utérus sur une courte durée (LeBlanc et al., 1994 ; Pycock et Newcombe, 1996a ; LeBlanc, 1997).

Elle permet en effet, lorsqu'elle est administrée pendant l'oestrus ou les 48 heures suivant : l'ovulation, d'obtenir des contractions utérines pendant environ 30 mn (LeBlanc et al., 1994 ; Paccamonti et al., 1999) ce qui est généralement suffisant pour obtenir une vidange satisfaisante de l'utérus. Il est recommandé d'administrer entre 10 et 25 UI, par voie intraveineuse ou intramusculaire (Gutjahr et al., 2000 ; LeBlanc et Causey, 2009) sans dépasser la dose de 25 UI sous peine de nuire aux résultats de reproduction (Knutti et al., 2000). Administrée avant l'ovulation, l'ocytocine est efficace à n'importe quelle dose de l'intervalle, ce qui n'est pas le cas après l'ovulation : il est alors nécessaire d'aller jusqu'à la dose maximale de 25 UI pour obtenir la vidange de l'utérus. Cela peut s'expliquer par une réponse de l'utérus à l'ocytocine inversement proportionnelle à l'imprégnation en progestérone (Gutjahr et al., 2000). De ce fait, il peut être intéressant d'inséminer les juments à risque précocement (48 heures avant ovulation) afin d'avoir une fenêtre plus large pour administrer d'éventuels traitements avant la mise en place de l'imprégnation progestéronique de l'utérus (Paccamonti et Pycock, 2009).

Certaines juments répondent mal au traitement. Cela peut être lié à un nombre insuffisant de récepteurs au niveau de l'endomètre, un utérus pendulaire, un col fermé ou une propagation anormale des contractions utérines (qui se font alors, du corps vers les cornes plutôt que l'inverse) chez les juments prédisposées à l'accumulation de liquide intra-utérin (von Reitzenstein et al., 2002).

Pour ces raisons, et aussi afin d'obtenir des contractions sur une durée plus longue, d'autres molécules peuvent être envisagées. Il est possible d'utiliser de la carbetocine, analogue longue action de l'ocytocine dont le temps de demi-vie est plus de deux fois supérieur (17 minutes contre 6,8 minutes) (Schramme et al., 2007). Il est proposé de réaliser deux injections intramusculaires de 0,14 mg 12 heures et 24 heures après insémination pour les juments présentant un oedème marqué, du liquide intra-utérin avant insémination ou une quantité de liquide supérieure à 2 cm d'épaisseur 12 heures après insémination (Paccamonti et Pycock, 2009).

Les prostaglandines ainsi que leurs analogues sont également des alternatives intéressantes. Le cloprostenol est la molécule la plus efficace pour induire des contractions utérines,

comparée aux PGF $2\alpha$  naturelles ou au fenprostalene (Combs et al., 1996). On obtient des contractions plus faibles qu'avec l'ocytocine, mais celles-ci vont durer environ 4 heures.

L'utilisation des analogues des prostaglandines doit se faire pendant l'oestrus et dans les 12 à 18 heures après ovulation. Au-delà, malgré une résistance du corps jaune aux effets lutéolytiques des prostaglandines jusqu'à 6 jours après l'ovulation, le risque est d'observer une diminution des taux de progestérone néfaste au maintien de la gestation et donc des échecs de la saillie (Troedsson et al., 2001). La dose préconisée est de 250  $\mu$ g de cloprostenol, administrée par voie intramusculaire. Administré une fois à cette dose dans les 24 heures suivant l'ovulation, le cloprostenol n'a pas d'effet délétère sur le taux de gestation (Nie et al., 2003a ; Brinsko et al., 2010 ; LeBlanc, 2010a). Il faut toutefois éviter les administrations répétées qui ont un impact plus important sur la fonction lutéale (Nie et al., 2003b).

Des protocoles consistant à administrer le cloprostenol entre 12 et 24 heures après insémination afin de prolonger l'effet de l'ocytocine administrée au moment du lavage utérin réalisé entre 4 et 8 heures post insémination ont montré une bonne efficacité notamment pour les juments souffrant de stase lymphatique (LeBlanc, 1997 ; LeBlanc et Causey, 2009).

### **2.6.1.2. Lavages utérins**

Les traitements utérotoniques sont souvent associés à des lavages utérins, notamment lors de retours en chaleur, ou si l'on met en évidence du liquide intra-utérin d'une épaisseur supérieure à 2 cm à l'échographie après insémination et donc une forte suspicion de PMIE. Ceux-ci peuvent être réalisés sans risque à partir de 4 heures après insémination, mais sont faits en général dans les 24 heures suivant celle-ci (Brinsko et al., 1990, 1991 ; Paccamonti et Pycock, 2009).

Il est également possible de réaliser un lavage utérin 1 heure avant insémination si l'on a mis en évidence du liquide à l'échographie. Aucun effet délétère n'a été montré dans ce cas-là sur le taux de gestation lorsque le lavage est réalisé avec du lactate de Ringer (Vanderwall et Woods, 2003). Peu de recommandations existent sur le nombre de lavages ; certains les répètent jusqu'à ce que le liquide récupéré soit clair. L'administration des molécules utérotoniques après le dernier lavage permet une vidange complète de l'utérus. Il n'y a pas non plus de consensus concernant la composition du liquide utilisé : certains préfèrent utiliser de l'eau stérile, du liquide physiologique du type lactate de Ringer, ou du chlorure de sodium 0,9% ; d'autres y ajoutent des produits antiseptiques ou légèrement irritants du type chlorhexidine ou povidone iodée (Brinsko et al., 1991).

L'ajout de vinaigre à raison de 2% (Dascanio et al., 2001) et de mannose à 50 grammes par litre de solution est également décrit dans la prise en charge des endométrites respectivement fongiques et bactériennes sans que l'on ait une réelle preuve d'efficacité (Brinsko et al., 2010). Pour ce qui est du volume, on évoque en général 1 à 2 litres de solution par lavage (Troedsson, 1997 ; Paccamonti, Pycock, 2009), mais certains vont jusqu'à plus de 3 litres (Knutti et al., 2000 ; Vanderwall et Woods, 2003).

L'inconvénient de ce type de traitement est qu'il est très chronophage, et qu'il augmente le risque de contamination de l'utérus. Il faut donc veiller à travailler autant que possible de manière stérile (Paccamonti et Pycock, 2009).

### **2.6.1.3. Application locale de prostaglandines E**

Chez les juments dont le défaut de vidange utérine présente une composante cervicale importante, il peut être intéressant de stimuler la relaxation cervicale en parallèle des lavages et traitements utérotoniques. Certains praticiens tentent de relaxer le col et d'en améliorer l'ouverture manuellement. Il a également été proposé d'appliquer des prostaglandines E2 directement au niveau du canal cervical et de l'entrée du col. Les prostaglandines E2 se sont révélées efficaces pour induire une relaxation du col avant mise bas et en dioestrus, la dose administrée étant comprise entre 2 et 2,5 mg (Volkman et al., 1995 ; Rigby et al., 1998).

L'application locale de misoprostol, un analogue des prostaglandines E1, dans la prise en charge des endométrites post-insémination, a été systématisée par certains praticiens sans réelle preuve de son efficacité (Nie et Barnes, 2003). Les deux études réalisées par la suite montrent des résultats contradictoires et ne permettent pas de conclure sur l'efficacité, les manipulations cervicales ayant lieu ou non lors de l'application et devant vraisemblablement être prises en compte (Klewitz et al., 2014 ; McNaughten et al., 2014). Les doses généralement utilisées vont de 200 µg à 1 mg de misoprostol (Brinsko et al., 2010).

Troedsson et al. (1995) ont montré qu'un lavage utérin associé à un traitement utérotonique était aussi efficace qu'un traitement antibiotique pour éliminer les bactéries de l'utérus après insémination. Il s'agissait toutefois d'une inoculation expérimentale, et cela mériterait d'être vérifié dans les cas de pathologie spontanée. L'usage de traitements antibiotiques intra-utérins est donc encore fréquent.

## **2.6.2. Antibiothérapie**

### **2.6.2.1. Utilisation thérapeutique des antibiotiques**

Lorsque l'on diagnostique une endométrite bactérienne, l'usage des antibiotiques est fréquent et l'on préfère en général les traitements locaux qui permettent d'atteindre une Concentration endométriale plus élevée que les traitements systémiques (Bennett, 1986). En outre, on a besoin d'atteindre une concentration efficace au niveau de la lumière utérine et à la Surface de l'endomètre et non pas dans les tissus profonds (Bruyas, 2013a). L'objectif est alors d'éliminer les agents infectieux, le plus rapidement possible, afin que l'environnement utérin soit sain avant la mise à la reproduction. Le choix du traitement doit idéalement se faire après détermination de la nature du germe impliqué et sa sensibilité aux différents antibiotiques (LeBlanc et Causey, 2009). Il n'y a que peu d'études sur lesquelles s'appuyer pour émettre des recommandations, concernant les modalités de l'antibiothérapie. De ce fait, les choix thérapeutiques sont basés principalement sur les traditions et l'expérience clinique (Bruyas, 2013b).

On peut administrer le traitement intra-utérin pendant 3 à 7 jours au cours de l'oestrus, mais certains suggèrent de traiter un jour sur deux ou encore pendant 1 à 3 jours après l'ovulation. La durée du traitement doit être adaptée à la chronicité de l'infection, le type de bactérie isolée et la capacité de la jument à vidanger son utérus. Il est dans tous les cas recommandé de faire précéder le traitement antibiotique par un lavage utérin, au moins les 2-3 premiers jours (LeBlanc et Causey, 2009 ; LeBlanc, 2009b). Il est vivement déconseillé de traiter les juments en dioestrus. En effet, le risque de surinfections fongiques ou bactériennes après inoculation iatrogène au cours des manipulations transcervicales est majoré du fait de l'imprégnation progestéronique de l'utérus (Hinrichs et al., 1992 ; McDonnell et Watson, 1992).

Le volume administré varie selon le volume de l'utérus estimé par palpation ou par échographie. On cherche ensuite à avoir un volume suffisant pour que l'antibiotique soit distribué uniformément dans l'utérus, mais pas trop important afin d'éviter un reflux par le col (LeBlanc, 2009b). Celui-ci se situe entre 30 et 200 mL au total (LeBlanc et al., 2003), et doit également prendre en compte l'effet de la dilution sur l'efficacité de l'antibiotique, mais aussi le taux et la quantité d'antibiotiques absorbés par la paroi utérine qui modifient l'évolution au cours du temps de la concentration au niveau de l'endomètre. C'est notamment le cas pour les bêtalactamines pour qui la concentration endométriale se maintient plus longtemps lorsque la dilution augmente (Allen, 1978 ; Spensley et al., 1986).

Pour ce qui est des molécules utilisées, il faut être très vigilant lorsque l'on souhaite associer différents antibiotiques du fait d'incompatibilités physico-chimiques possibles, ou encore d'interactions médicamenteuses (Paul, 1987). Les endométrites chez la jument sont principalement monomicrobiennes (cf. précédemment), et les infections polymicrobiennes peuvent être une raison d'échec thérapeutique. Il faut également être attentif au choix de la forme galénique choisie. En effet, seules les solutions aqueuses sont recommandées afin de limiter l'irritation de la muqueuse. Celle-ci peut résulter de l'administration intra-utérine d'antibiotiques sous forme de suspensions ou associés à des excipients dits retard. Les solutions dont le pH est trop éloigné de celui du plasma sont également déconseillées (Bruyas, 013b).

### 2.6.2.2. Antibioprophylaxie post-insémination

Le recours aux antibiotiques après insémination permet d'obtenir des taux de gestation plus élevés, sans que l'on puisse lier ce phénomène à la présence ou non de bactéries dans l'utérus (Pycock, 1994). Toutefois, les antibiotiques seuls ne sont vraisemblablement pas plus efficaces que les lavages utérins ou l'administration de molécules utérotoniques (Pycock, 1994), tout du moins lorsque le lavage est réalisé dans les 12 heures suivant l'insémination (Pycock, 1994 ; Troedsson et al., 1995).

On observe malgré tout que l'association d'un traitement antibiotique à un traitement utérotonique améliore les taux de gestation (**TABLEAU 10**). D'autre part, Stout et al. (2001) ont montré une diminution du nombre de neutrophiles et une absence de bactéries sur des prélèvements utérins réalisés 48 heures après insémination chez des juments fertiles et infertiles ayant reçu un traitement intra-utérin à base d'ampicilline 24 heures post-insémination. Ils ont également montré un important retard de vidange utérine chez les juments présentant des problèmes de fertilité.

**TABLEAU 10:** Effet de différents traitements administrés après insémination sur le taux de gestation. (Pycock, 1994 ; LeBlanc, 2009b). La nature de l'antibiotique et le moment du traitement sont inconnus.

| Traitement post insémination | Aucun traitement | Ocytocine | Antibiotiques | Antibiotiques + ocytocine |
|------------------------------|------------------|-----------|---------------|---------------------------|
| Taux de gestation            | 57%              | 65%       | 67%           | 77%                       |

Ces derniers résultats suggèrent un intérêt à la mise en place d'une antibioprophylaxie post-insémination si elle est associée à une stimulation de la vidange de l'utérus chez les juments sensibles aux endométrites. Cependant, dans le contexte actuel de lutte contre les antibiorésistances, le recours systématique aux antibiotiques est discutable.

### 2.6.2.3. Antibiothérapie systémique

La mise en place d'un traitement antibiotique systémique est controversée. Elle a pour avantage de s'affranchir du moment du cycle et de ne pas impliquer une effraction dans l'utérus au cours de l'administration. Cependant, ce dernier argument est très relatif, compte tenu de la nécessité quasi systématique de réaliser des lavages intra-utérins en parallèle. D'autre part, il faut en général recourir à des doses plus importantes pour obtenir des concentrations suffisantes au niveau de l'endomètre et les traitements sont donc plus coûteux. Une thérapie antibiotique systémique est donc généralement réservée aux juments qui présentent des signes cliniques généraux ou en cas d'endométrite persistante évoquant une infiltration plus profonde des tissus (LeBlanc, 2009b ; Perkins et Chopin, 2010). Celle-ci se justifie pleinement en cas de métrite puerpérale où le risque de septicémie ou toxémie est important (Bruyas, 2013b). On choisira alors un antibiotique à large spectre, cette affection ayant généralement une origine polymicrobienne.

### 2.6.2.4. Nature des antibiotiques utilisés

Abordons à présent famille par famille, les principaux antibiotiques utilisés en cas d'affection utérine.

#### a) Les bêtalactamines

Les bêtalactamines constituent une famille d'antibiotiques bactéricides, couramment utilisés dans le traitement des endométrites bactériennes. La pénicilline G est la molécule de choix pour traiter les endométrites dues à *Streptococcus equi* spp. *zooepidemicus* ainsi que les staphylocoques non résistants. Elle présente une activité bactéricide contre les bactéries Grampositives et un intervalle thérapeutique large (LeBlanc, 2009b). La dose recommandée pour administration intra-utérine est de 5 millions d'unités de pénicilline sous forme de sel de sodium ou de potassium (Brinsko et al., 2010). La pénicilline G est synergique avec les aminoglycosides contre un grand nombre de bactéries Gram-positives (Dowling, 2006), mais leur administration locale simultanée est contre-indiquée car on risque la formation d'un précipité (Paul, 1987). La voie parentérale est donc recommandée pour la pénicilline G dans ce cas. (LeBlanc, 2009b).

Pour avoir une meilleure activité contre les bactéries Gram-négatives, on peut choisir d'administrer de l'ampicilline qui a un spectre un peu plus large et va être efficace contre certaines *E. coli* et *Proteus* spp. On trouve un grand nombre de *Klebsiella* résistantes à l'ampicilline (Bruyas, 2013b). Pour les traitements locaux, on l'utilise en solution et diluée pour minimiser l'irritation utérine et le dépôt de précipités pour les formes sodiques (Causey, 2007b ; Brinsko et al., 2010). Les doses recommandées vont de 1 à 3 grammes par administration intrautérine (Brinsko et al., 2010). En effet, l'administration de 3 grammes d'ampicilline dans la lumière utérine permet de rester au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) dans l'endomètre pendant 24 heures (Love et al., 1990). Il existe un grand nombre de spécialités vétérinaires à base d'ampicilline, associée ou non à d'autres molécules, notamment la colistine.

Les seules spécialités disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans l'espèce équine en France contiennent également de la colistine et de la dexaméthasone sous forme de solutions et de suspensions injectables. L'ampicilline existe sous forme d'une solution intra-utérine associée à la colistine, et normalement autorisée dans l'espèce bovine, mais dont l'AMM est actuellement suspendue (Metrijectyl ND ; ANSES, 2015).

L'amoxicilline présente un spectre identique à celui de l'ampicilline, mais ne figure pas dans les antibiotiques recommandés pour administration intra-utérine dans la littérature. Cet antibiotique semble par contre bien toléré lorsqu'il est administré par voie générale.

Le spectre peut être encore élargi avec la ticarcilline, qui est efficace contre la majeure partie des bactéries Gram positives, ainsi que sur *E. coli*, *P. aeruginosa* et *Proteus*. Les bactéries des genres *Klebsiella*, *Citrobacter* et *Serratia* sont cependant en grande majorité résistantes, celles du genre *Enterobacter* l'étant systématiquement. Les doses recommandées vont de 1 à 6 grammes par administration (Brinsko et al., 1990 ; Bruyas, 2013b ; Troedsson et Christensen, 2014). Il est recommandé de diluer la solution dans un volume d'au moins 250 mL de sérum physiologique afin d'obtenir une concentration endométriale satisfaisante (Spensley et al., 1986). L'association à l'acide clavulanique élargit le spectre à de nombreuses bactéries Gram positives et Gram négatives, notamment, *Enterobacter*, des anaérobies telles *B. fragilis* ou encore *K. pneumoniae*. Les traitements se font alors à la dose de 3 à 6 g par administration (Giguère et Sweeney, 2000 ; Brinsko et al., 2010). D'après certains auteurs, il faudrait idéalement répéter les administrations toutes les 4 à 6 heures, car les concentrations endométriales après traitement diminuent rapidement (Van Camp et al., 2000). L'usage de la ticarcilline est répandu aux Etats-Unis, notamment associée à l'acide clavulanique

(TimentinND). Ce n'est pas le cas en France où aucune spécialité à base de ticarcilline n'a d'AMM vétérinaire (ANSES, 2015).

Le ceftiofur, céphalosporine de troisième génération de même que le cefquinome, céphalosporine de quatrième génération appartiennent au deuxième groupe des céphalosporines. Ils sont intéressants du fait de leur spectre est large, bien qu'ils ne sont pas efficaces contre *P. aeruginosa* (Papich et Riviere, 2009). Il a été montré que l'administration intra-utérine de 1g de ceftiofur pendant 3 jours au cours de l'oestrus présentait une efficacité équivalente à celle d'un traitement à base de benzylpénicilline, néomycine, polymyxine B et furaltadone, traitement communément utilisé aux Etats-Unis dans le traitement des endométrites (Ricketts, 1997). Il peut également être administré par voie intramusculaire et diffuse bien dans l'endomètre (Witte et al., 2010). La posologie couramment utilisée est de 2,2 à 5 mg/kg deux fois par jour (LeBlanc, 2009b).

Le ceftiofur existe en France sous différentes présentations (solutions ou suspensions injectables). Seul EXCENELND dispose d'une AMM dans l'espèce équine. Il s'agit d'une solution injectable (ANSES, 2015). Il existe également une spécialité destinée à l'administration intra-utérine chez la vache (METRICUREND) à base de céfapirine, céphalosporine de première génération, active contre les bactéries produisant des pénicillinases et les anaérobies.

### **b) Les aminoglycosides**

Les aminoglycosides sont une famille d'antibiotiques bactéricides et oncentrationdé pendants, actifs principalement contre les bactéries aérobies Gram-négatives. Certaines bactéries telles *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus mirabilis* y sont moins sensibles (Dowling, 2006). Les antibiotiques de cette famille sont actifs contre certaines bactéries Gram-positives, notamment les staphylocoques et on rappelle l'action synergique des aminoglycosides associés aux  $\beta$  lactamines, intéressante contre les streptocoques (Dowling, 2006). Ces antibiotiques sont plus efficaces lorsque le pH du milieu est alcalin, et tout facteur susceptible d'entraîner une acidification de celui-ci peut conduire à des échecs thérapeutiques sur des germes sensibles.

Cela peut être le cas lorsque les tissus sont lésés ou suite à la lyse bactérienne. La présence de pus dans l'utérus est également à l'origine d'une inactivation des aminoglycosides, d'où l'importance de faire précéder le traitement antibiotique d'un lavage utérin (LeBlanc, 2009b). La gentamicine est couramment utilisée dans le traitement des endométrites bactériennes. Elle est efficace contre *S. equi* spp. *zoepidemicus*, *E. coli*, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp *Serratia* spp., *S. aureus*, et la plupart des isolats de *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa* (LeBlanc,

2009b). Un traitement d'une durée de 3 à 5 jours pendant l'oestrus à raison d'une administration intrautérine quotidienne de 1 à 2 grammes est généralement efficace (Houdeshell et Hennessey, 1972). En tamponnant la solution avec un volume équivalent de bicarbonate 7,5% et en la diluant dans du NaCl (environ 200 mL), la gentamicine n'est généralement pas irritante pour la muqueuse de l'endomètre (Al-Bagdadi et al., 2004 ; LeBlanc, 2009b ; Brinsko et al., 2010). La gentamicine est parfois associée à une  $\beta$  lactamine et administrée par voie parentérale une fois par jour pendant 5 à 7 jours à la dose de 6,6 mg/kg par jour (Giguère et Sweeney, 2000 ; LeBlanc, 2009b). Cette association est particulièrement indiquée en cas de métrite puerpérale (Blanchard, 2011). La gentamicine ne dispose pas d'AMM pour l'espèce équine en France, mais on trouve différentes présentations autorisées pour d'autres espèces. On trouve ainsi des suspensions et des solutions injectables, des pommades intramammaires et des poudres orales (ANSES, 2015).

Parmi les aminoglycosides, c'est l'amikacine qui a le spectre d'activité le plus large. On rencontre en effet moins de bactéries résistantes, et elle a une très bonne efficacité contre *P. aeruginosa*, *Nocardia*, *S. aureus* ainsi que les *Enterobacter* spp. , *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* et *Serratia* spp. résistants à la gentamicine (LeBlanc, 2009b). Néanmoins les streptocoques présentent une résistance de bas niveau liée à un défaut de pénétration de l'antibiotique dans ces bactéries. L'effet synergique avec les bêtalactamines, qui augmentent la perméabilité membranaire, est conservé. La posologie recommandée est de 2 grammes, dilués dans 200 ml, pendant 5 jours (Brinsko et al., 2010 ; Bruyas, 2013b ; Troedsson et Christensen, 2014). Cette dose a montré son efficacité contre les infections à *Klebsiella* (Brook, 1982). Il semble également que l'administration intra-utérine quotidienne soit préférable à un traitement systémique administré par voie intramusculaire, les concentrations endométriales obtenues, étant plus élevées (Orsini et al., 1996). Il n'existe pas de présentation vétérinaire disposant d'une AMM en France, contrairement aux Etats-Unis où l'amikacine dispose d'une AMM pour le traitement des endométrites chez les équidés (ANSES, 2015).

L'utilisation de la néomycine a été décrite dans le cadre des infections à bactéries Gramnégatives comme certaines souches d'*E. coli*. et souvent associée à d'autres antibiotiques (LeBlanc, 2009b ; Brinsko et al., 2010 ; Troedsson et Christensen, 2014). La dose recommandée est de 3-4 grammes par administration (Bruyas, 2013b ; Troedsson et Christensen, 2014). Elle existe en France sous la forme de pommades intra-mammaires, cutanées ou auriculaires où elle est alors associée à d'autres antibiotiques, de solutions buvables, ou de suspensions injectables, associée à d'autres antibiotiques et des corticoïdes.

Son utilisation ne peut se faire qu'hors AMM pour traiter une endométrite bactérienne (ANSES, 2015).

**c) Les polypeptides**

Les polypeptides sont une famille d'antibiotiques bactéricides à spectre étroit Gram-négatif pour le groupe des polymyxines. Ces antibiotiques assez toxiques sont préférentiellement utilisés pour une administration locale (Benyoussef, 2014). La polymyxine B est active contre les entérobactéries résistantes et *P. aeruginosa* (Bruyas, 2013b). La dose recommandée est de 1 million d'unités (Troedsson et Christensen, 2014). La polymyxine B est utilisée aux Etats-Unis associé à la benzylpénicilline, la néomycine et la furaltadone. Il n'existe en France que des spécialités destinées à l'administration oculaire ou auriculaire chez le chien et le chat (ANSES, 2015).

La colistine présente un spectre similaire à celui de la polymyxine B, elle ne figure cependant pas parmi les antibiotiques recommandés dans la littérature pour une administration intra-utérine. Et peu de données existent sur son administration par voie générale chez le cheval.

**d) Les fluoroquinolones**

Ces antibiotiques sont bactéricides et concentration-dépendants. Ils ont un spectre large. Il s'agit cependant d'antibiotiques critiques, et le risque d'apparition de résistances est important.

Ils ne doivent donc pas être utilisés en première intention et leur administration doit s'appuyer sur les résultats de l'antibiogramme (Giguère et Dowling, 2013). Les streptocoques ont une sensibilité variable aux fluoroquinolones (Bruyas, 2013b).

L'enrofloxacin peut être utilisée dans le traitement des endométrites bactériennes chez la jument, du fait de sa grande efficacité contre la plupart des bactéries Gram négatives. Elle est peu toxique, et a une bonne diffusion dans l'organisme, ce qui est intéressant lorsque l'on l'administre par voie orale ou intraveineuse. Après administration par voie générale, on obtient une concentration efficace dans l'endomètre permettant de traiter les endométrites ainsi que les métrites à germes sensibles à l'enrofloxacin (Papich et al., 2002). Les observations cliniques ont associé l'administration intra-utérine à des inflammations sévères de l'utérus ou du vagin. Cependant, Fumuso et ses collaborateurs (2002) n'ont pu mettre en évidence qu'une inflammation modérée, et encore de manière non significative suite à l'administration intra-utérine de 2,5 mg/kg d'enrofloxacin chez des juments saines. Pour Rodriguez et al. (Rodriguez et al., 2012), les solutions hydroalcoolique d'enrofloxacin à 10% sont très irritantes pour la muqueuse utérine alors que celles à 5% sont généralement bien

tolérées. Il faudra certainement d'autres études afin de déterminer si oui ou non l'administration locale est souhaitable, et dans quelles conditions (dose, dilution, etc). Par ailleurs, il faut éviter d'utiliser l'enrofloxacin sur des juments jeunes car l'administration chronique et à forte dose d'enrofloxacin a été associée à des modifications morphologiques au niveau des chondrocytes *in vitro*, particulièrement sur des tendons juvéniles (Egerbacher et al., 2001).

La marbofloxacin a le même spectre d'action que l'enrofloxacin, et les mêmes propriétés permettant son usage par voie générale. Peu de données sont disponibles concernant son administration locale intra-utérine.

#### **e) Les associations**

Triméthoprime-sulphonami de Ces antibiotiques, peu utilisés pour traiter les endométrites bactériennes, mais utiles en cas de métrite puerpérale, peuvent être administrés par voie orale sans effet secondaire. Leur administration intra-utérine est déconseillée compte tenu du risque d'inflammation utérine (LeBlanc, 2009b). Ils ont un spectre large mais ne sont pas actifs contre *Pseudomonas aeruginosa*. Ils sont efficaces contre certains isolats d'*E. coli* (environ 75 à 80%) et de *Klebsiella* spp. et contre *Nocardia* (Prescott, 2013), mais la fréquence de *S. equi* spp *zooepidemicus* et d'entérobactéries résistantes est en augmentation (Sköld, 2001). Par ailleurs, ces antibiotiques sont inactivés par les débris tissulaires ou le pus, on va donc leur préférer la pénicilline G pour la prise en charge des endométrites à streptocoques (Ensink et al., 2003). Par ailleurs, certains organismes considérés comme sensibles à l'association des 2 molécules ne le sont en fait qu'au triméthoprime. Celui-ci ayant un temps de demi-vie court, et en l'absence de synergie avec le sulphonamide, on ne peut pas attendre une bonne réponse clinique (Prescott, 2013).

#### **f) Le métronidazole**

Cet antibiotique, efficace contre les bactéries anaérobies, est utilisé dans le traitement des métrites puerpérales (LeBlanc, 2010b), particulièrement lorsque *Bacteroides fragilis* est impliqué. Cette bactérie est principalement résistante aux pénicillines et aminoglycosides (Ricketts et Mackintosh, 1986).

#### **g) Les antifongiques**

Ces molécules perturbent la synthèse des ergostérols, qui constituent la membrane plasmique des champignons et levures, la rendant perméable (Giguère, 2000). On distingue les polyènes : amphotéricine B, nystatine et natamycine ; des azolés : clotrimazole, econazole, ketoconazole, fluconazole et itraconazole. Ces derniers sont vraisemblablement plus efficaces en cas de candidose (Dascanio et al., 2001). Peu d'études concernent les traitements

antifongiques dans l'espèce équine, et beaucoup de données sont extrapolées de ce que l'on sait dans les autres espèces. **Le tableau 11** présente les différentes molécules utilisables pour le traitement des endométrites mycosiques.

**TABEAU 11 Principaux antifongiques utilisés en cas d'endométrites mycosiques et leur posologie (d'après**

**Dascanio et al., 2001 ; LeBlanc, 2009b ; Brinsko et al., 2010). *i.u* : voie intra-utérine, *i.v* :**

***voie intra-veineuse***

***p.o* : voie orale**

| Molécule        | Dose                                 | Voie        | Remarques   |
|-----------------|--------------------------------------|-------------|---|
| Nystatine       | 0.5-2.5x10 <sup>6</sup> U            | i.u         | Dilue dans 100-250 mL d'eau stérile. <i>Candida albicans</i> . 1 fois par jour pendant 1-3 semaines   |
| Amphotéricine B | 100-200 mg                           | i.u         | Dilue dans 100-250 mL. <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Mucor</i> . Une fois par jour pendant 1-3 semaines. Irritant |
|                 | 0.3-0.9 mg/kg                        | i.v         | Dilue à 1 mg/mL dans 5% dextrose. Administration sur 1-2 heures. 1 fois toutes les 24-48 heures. Toxicité rénale                                  |
| Clotrimazole    | 400-700 mg                           | i.u         | Dilue dans 50-100 mL de solution. Levures. Une fois par jour pendant 1-3 semaines   |
| Miconazole      | 500-700 mg                           | i.u         | Dilue dans 40-60 mL de solution physiologique. Levures et affections fongiques persistantes (1 fois par jour pendant 7-10 jours)                  |
| Ketoconazole    | 20 mg/kg                             | p.o         | Dissolution à pH acide (HCl). Administrer via une sonde nasogastrique. Remplacé par itraconazole et fluconazole                                   |
| Fluconazole     | 100 mg                               | i.u         | Levures principalement. 1 fois par jour pendant 2-3 semaines  |
|                 | 14 mg/kg dose de charge puis 5 mg/kg | i.v,<br>p.o | Voie orale ou iv. 1 fois par jour pendant 2-3 semaines  |
| Itraconazole    | 5 mg/kg                              | i.v,<br>p.o | Spectre large. Voie orale ou iv. 1 à 2 fois par jour pendant 3 semaines. Meilleure absorption avec suspension orale que gélules.                  |

Les seules spécialités vétérinaires disposant de l'AMM en France sont destinées au traitement de l'otite chez le chien et le chat, et ne sont vraisemblablement pas adaptées à une administration intra-utérine chez le cheval (ANSES, 2015). Le traitement étant assez coûteux, il n'est parfois administré que sur de trop courtes périodes ou seulement un jour sur deux, conduisant à des échecs thérapeutiques ou des récurrences (LeBlanc, 2009b).

On dispose donc de nombreux antibiotiques pour lutter contre les endométrites infectieuses, le choix devant se faire préférentiellement à partir des résultats de l'antibiogramme afin de limiter l'apparition de populations résistantes, ainsi que les échecs thérapeutiques et les récidives. Toutefois, on peut recourir à certaines molécules afin de faciliter l'action des antibiotiques.

### 2.6.3. Traitements visant à potentialiser l'effet des antibiotiques

#### 2.6.3.1. Mucolytiques et solvants

Une des causes d'échec de l'antibiothérapie est l'inactivation des antibiotiques par les sécrétions et débris présents dans l'utérus, mais aussi la capacité par certains microorganismes à produire des biofilms et donc à avoir *in vivo* une sensibilité moindre aux antibiotiques. C'est le cas pour 80% des isolats de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* et *E. coli* obtenus à partir d'utérus de juments (Ferris et al., 2014). Plutôt que de recourir à des doses plus élevées ou à d'autres antibiotiques, on peut administrer localement certaines molécules afin d'améliorer l'efficacité de l'antibiotique en facilitant l'élimination des sécrétions utérines. Celles-ci, en effet, peuvent être produites en quantité plus importante, en cas d'endométrite chronique (Causey et al., 2008 ; LeBlanc, 2010a). Les agents mucolytiques et les solvants vont contribuer à fluidifier le mucus et ainsi à faciliter son élimination. Ils contribueraient également à l'élimination des biofilms en détruisant la matrice de polysaccharides.

L'administration de diméthyl sulfoxyde (DMSO) en solution à 30% a été testée sur des juments infertiles et a conduit à une diminution significative de l'infiltration inflammatoire de l'endomètre (Ley et al., 1989). A cette concentration, il a un effet bactéricide sur *E. coli* ; à 10%, il est bactéricide contre *P. aeruginosa*. Le DMSO est bactériostatique à des concentrations entre 5 et 10% et diminue la croissance de *Candida albicans* à des concentration de 10 à 20% (Pottz et al., 1967). On peut ainsi le rajouter, dilué à 5%, à la solution de lavage utérin (Brinsko et al., 2010). En plus de sa qualité de solvant, il aurait également des vertus anti-inflammatoires et la capacité de capter les radicaux libres produits par les neutrophiles. Le traitement doit intervenir pendant 3 jours, avant la mise en place de l'antibiothérapie (LeBlanc, 2009a).

On suppose également que le kérosène de par ses propriétés de solvant améliore les performances de reproductions des juments infertiles, notamment en cas d'infection chronique par des germes Gram-négatifs (LeBlanc et Causey, 2009). Son utilisation a été associée à l'apparition d'endométrites modérées voire sévères, d'oedème diffus, d'exsudat et de nécrose de l'épithélium. LeBlanc (2010a) suggère que le kérosène élimine justement le

mucus, notamment celui qui est accumulé dans des glandes endométriales, par la destruction ou la nécrose de l'épithélium utérin. Le kérosène permettrait par ce biais une amélioration des taux de gestation chez les juments souffrant d'endométrite chronique dégénérative et présentant des scores histologiques de III, selon la classification de Kenney et Doig (1986), la gestation étant rendue possible par une régénération rapide de l'épithélium (Bracher et al. 1991).

La N-acétylcystéine (NAC) est une molécule intéressante, dont les propriétés ont été beaucoup étudiées au cours des dernières années. Elle a un intérêt dans le cadre d'affections respiratoires, et notamment de maladies inflammatoires chroniques tant en médecine humaine que vétérinaire (LeBlanc, 2010a). La NAC semble avoir un effet positif sur le taux de gestation chez les juments présentant un liquide de lavage utérin trouble (score 2 ou 3 cf. précédemment).

Ainsi, l'administration intra-utérine d'une solution de N-acétylcystéine à 3,3% 24 à 36 heures avant insémination et associée à un traitement utérotonique conduit un taux de gestation de 77% chez des juments « repeat breeders » ; taux semblable à ceux présentés par les juments fertiles (Gores-Lindholm et al., 2013). Ces résultats sont en accord avec ceux de Melkus et al. (2013). montrant un taux de gestation de 85% suite à l'administration d'une solution de 0,6% de NAC, associées aux traitements usuels, 48 heures avant insémination ou au cycle précédent.

Différents mécanismes sont potentiellement impliqués. En effet, administrée localement dans la lumière utérine, la NAC fluidifie les sécrétions utérines, mais a également un effet antioxydant et anti-inflammatoire . L'administration locale d'une solution à 3% de NAC diminue ainsi le relargage de radicaux libres par les neutrophiles (Gores-Lindholm et al. 2013).

Utilisée par voie orale, la NAC semble avoir un effet contraire, et augmenter la viscosité du mucus sans que l'on puisse expliquer pourquoi. Elle conserve cependant son effet antiinflammatoire sur l'endomètre et favorise la régénération de celui-ci (Witte et al., 2012).

La NAC pourrait également favoriser la progression des spermatozoïdes, en fluidifiant le mucus vaginal (LeBlanc, 2010a). Aucun effet délétère sur l'endomètre n'a été mis en évidence histologiquement pour l'une ou l'autre voie d'administration (Witte et al., 2012 ; Gores- Lindholm et al., 2013 ; Melkus et al., 2013). Il n'y pas pour l'instant de recommandations quant à la dose et la durée des traitements. Il existe une spécialité commercialisée en France, destinée à l'administration par voie orale dans l'espèce équine dans le traitement des maladies bronchopulmonaires (EQUIMUCIN 2G<sub>ND</sub> ; ANSES, 2015).

### 2.6.3.2. Chélateurs

Ces composés peuvent être utilisés dans le cas d'endométrites récidivantes ou réfractaires au traitement classique, particulièrement lorsque l'on suspecte la présence d'organismes producteurs de biofilms comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermis*, *E. coli* ainsi que certains champignons ou levures (LeBlanc, 2010a). Le mécanisme d'action des chélateurs n'est pas complètement élucidé. On suppose que ces molécules, en chélatant les cations, notamment  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ , sont capables de désorganiser les biofilms, mais aussi les parois bactériennes, les rendant ainsi plus perméables aux traitements usuels (Brinsko et al. 2010 ; LeBlanc, 2010a). Le Tris-EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique-trométhamine), chélateur de première génération ou le Tricide® (EDTA disodique et 2-amino-2-hydroxyméthyl-1,2-propanediol ; Medical Molecular Therapeutics, LLC Georgia Biobusiness Center, Athens, Géorgie, USA), chélateur de troisième génération, ont montré un intérêt, associés ou non à des antimicrobiens dans le cadre de nombreuses affections microbiennes en médecine vétérinaire (Blue et al., 1974 ; Wooley et al., 1979 ; Bjorling, Wooley, 1982 ; Ashworth et Nelson, 1990 ; Farca et al., 1993 ; Sparks et al., 1994). Ils ont notamment montré leur efficacité contre *P. aeruginosa*, *E. coli* et *P. mirabilis*, germes fréquemment impliqués dans les endométrites bactériennes chez la jument (Farca et al., 1993). Ainsi, une solution tamponnée d'EDTA-trométhamine seule inhibe la croissance, voire est bactéricide sur des isolats de *P. aeruginosa* provenant d'utérus de juments souffrant d'endométrite chronique. Toujours en ce qui concerne *P. aeruginosa*, l'EDTA-tris associé à la gentamicine, permet de multiplier le pouvoir bactéricide par 1000 (Wooley et al., 1984). On aurait également d'après Le Blanc (2010a) une synergie d'action avec la pénicilline, l'ampicilline, l'oxytétracycline, la néomycine et l'amikacine. De nombreux traitements antifongiques apparaissent également plus efficaces *in vitro* en présence de Tricide® (Weinstein et al., 2006). On recommande de diluer 1,2 g. NaEDTA et 6,05g de trométhamine dans 1 litre d'eau, puis de rajouter de l'acide acétique par titration jusqu'à obtenir un pH de 8 (Brinsko et al., 2010 ; LeBlanc, 2010a). On administre ensuite entre 200 et 500 mL dans l'utérus, le volume devant être suffisant pour permettre au chélateur d'entrer en contact avec les bactéries (LeBlanc, 2010a).

Il est recommandé d'attendre 3 heures avant d'administrer le traitement antibiotique (Brinsko et al., 2010). LeBlanc (2010a) préconise l'utilisation de chélateurs dans le traitement des juments souffrant d'infections persistantes par des bactéries Gram négatives ou des levures. LeBlanc propose d'administrer une solution à base de Tricide® ou d'EDTA-Tris le premier jour de traitement, de réaliser un lavage utérin le lendemain afin d'évacuer la solution

et d'évaluer l'aspect du liquide récolté. Si celui-ci est clair, on commence le traitement antibiotique. S'il est trouble ou contient du mucus, on réitère le traitement chélateur, et on commence le traitement antibiotique le 3ème jour, après lavage utérin (LeBlanc, 2010a).

#### **2.6.4. Traitements visant à moduler la réponse immunitaire utérine**

Ceux-ci peuvent avoir deux objectifs. Il peut s'agir de stimuler les défenses immunitaires dans l'hypothèse d'une endométrite infectieuse, ou au contraire de limiter la réaction inflammatoire post-insémination afin que l'environnement utérin soit propice à l'implantation.

##### **2.6.4.1. Administration intra-utérine de plasma ou colostrum**

L'usage de colostrum est aujourd'hui anecdotique. Il avait pour objectif d'apporter des immunoglobulines dans l'utérus, alors que l'on sait aujourd'hui que leur rôle dans la résistance aux endométrites est négligeable par rapport aux autres facteurs dont notamment la vidange utérine (Liu, 2011). Pour ce qui est du plasma, il est encore utilisé par certains afin d'apporter des opsonines et ainsi, par l'action du complément, de favoriser la phagocytose des bactéries par les neutrophiles (Asbury et al., 1982 ; Asbury, 1984c).

Des études cliniques ont montré un intérêt à l'utilisation du plasma qui améliore les taux de gestation chez des juments souffrant d'endométrite infectieuse (Asbury, 1984c ; Pascoe, 1995) sans que l'on comprenne vraiment par quel biais. En effet, aucun effet bactéricide du plasma n'a pu être démontré (Causey, 2006) et Katila (1996) a réfuté l'hypothèse d'un déficit d'opsonisation chez les juments sensibles. Par ailleurs, Mattos et al. (1997) ont mis en évidence une augmentation du taux de gestation après l'administration de plasma enrichi en globules blancs mais pas lorsqu'il est utilisé seul.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Colbern et al. (1987) qui n'ont pas mis en évidence de différence de taux de gestation entre les juments recevant du plasma et le groupe témoin. Ce manque de preuve scientifique d'efficacité ainsi que la relative difficulté de collecter, stocker et administrer le plasma expliquent son usage limité. Pour ce qui est de la mise en oeuvre, on privilégie le sérum autologue afin de limiter les risques de transmission de pathogènes. Il est recommandé d'utiliser du citrate ou de l'héparine comme anticoagulant et d'administrer de 50 à 100 mL une fois par jour pendant 4 à 5 jours, le plasma pouvant être conservé congelé pendant 100 jours (Brinsko et al., 2010 ; Liu, 2011).

##### **2.6.4.2. Anti-inflammatoires**

Plusieurs études ont envisagé l'intérêt des corticoïdes dans le traitement des endométrites non infectieuses. Dans un article de synthèse, Mikołajczak (2013) a évalué l'intérêt des

traitements anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et non stéroïdiens (AINS) dans la prise en charge des PMIE par le biais de leur influence sur les taux de gestation. Pour ce qui est des traitements AINS, elle a comparé les résultats de 4 études (Dell'Aqua et al., 2006 ; Bucca et al., 2008 ; Papa et al., 2008 ; Vandaele et al., 2008) dont elle conclut, malgré l'hétérogénéité des études et la présence de facteurs pouvant introduire des biais, que l'usage des corticoïdes pouvait être intéressant chez les juments dont l'anamnèse évoque une sensibilité accrue aux PMIEs. Il semble que la dose de 50 mg de dexaméthasone administrée par voie intraveineuse au moment de l'insémination de même que des administrations de prednisolone par voie orale à 0,1 mg/kg répétées toutes les 12 heures au cours des 3-4 jours avant l'ovulation permettent une augmentation des taux de gestation d'environ 20%. La dexaméthasone induirait une diminution de l'œdème endométrial et de l'accumulation de fluide post-insémination chez des juments sensibles aux endométrites post insémination (Bucca et al., 2008).

Toutefois, une étude ultérieure utilisant le même protocole, si elle a à nouveau mis en évidence une diminution de l'œdème endométrial, n'a pas montré un effet sur l'accumulation de liquide intra-utérin ni sur les médiateurs de l'inflammation, remettant en cause l'effet anti-inflammatoire de la dexaméthasone administrée au moment de l'insémination (Smit, 2014).

La mise en place d'une corticothérapie au cours d'une endométrite infectieuse est déconseillée (LeBlanc et Causey, 2009). Les résultats de McDonnell et Watson (1993) ne montrent en effet aucun effet bénéfique de la corticothérapie associée au traitement antibiotique dans ce cas. Il faut toutefois noter que la corticothérapie sur une courte durée pourrait avoir un effet bénéfique sur les défenses immunitaires locales ainsi que sur la protection des tissus enflammés (Christoffersen et al., 2012 ; Wolf et al., 2012).

Pour ce qui est de l'usage des AINS, Mikolajczak a recensé deux articles d'intérêt (Risco et al., 2009 ; Rojer et Aurich, 2010), mais peut difficilement conclure. Les deux articles s'intéressent en effet à des molécules différentes, le védoprophène et la flunixin méglumine.

Cette dernière est associée à de l'ocytocine dans l'étude ce qui, comme nous le savons, modifie les taux de gestation des juments sensibles aux endométrites et influence les résultats. D'autre part, plusieurs études évoquent des effets indésirables comme la diminution de la vidange utérine ou l'absence d'ovulation. D'autres recherches seront certainement nécessaires pour conclure quant à l'intérêt des AINS dans la gestion des endométrites, à savoir quelles molécules utiliser, dans quel cas et selon quel protocole.

### 2.6.4.3. Autres immunomodulateurs

D'autres moyens de moduler la réponse immunitaire locale utérine afin d'améliorer les performances de reproduction des juments sensibles aux endométrites ont été investigués.

En particulier, deux spécialités à base d'extraits bactériens pouvant être indiquées à cet effet ont été mises sur le marché aux Etats-Unis (LeBlanc et Causey, 2009). La première est constituée d'extrait de paroi bactérienne de *Mycobacterium phlei* (Mycobacterium Cell Wall Extract, Bioniche Animal Health, Bogard, GA, USA). D'après les résultats de Fumoso et al. (2003, 2007), l'expression de certains marqueurs de l'inflammation varie entre les juments dites sensibles et celles dites résistantes aux endométrites après inoculation bactérienne.

L'administration de MCWE par voie intraveineuse au moment de l'insémination permet de rétablir chez les juments sensibles une expression identique à celle des juments résistantes. On peut donc supposer que le MCWE permet de restaurer une réponse immunitaire normale chez les juments sensibles aux endométrites. Une diminution de l'accumulation de liquide intrautérin ainsi qu'une meilleure élimination des germes pathogènes après inoculation, notamment *S. equi* spp. *zooepidemicus*, est également rapportée (Rogan et al., 2007 ; Christoffersen et al., 2012).

La voie intrautérine semble préférable à la voie intra-veineuse même si les deux voies sont efficaces à la dose de 1,5 mg. La seconde spécialité utilisée est composée de *Propionobacterium acnes* inactivé (EqStim ; Neogen Corp, Lexington, KY, USA) qui, associé aux traitements classiques à la dose de 1 ml pour 113 kg administré 3 fois, permet d'augmenter les taux de gestation et semble favoriser la guérison des endométrites persistantes (Zingher, 1996 ; Rohrbach et al., 2007). L'administration de lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia coli* semble également aider à l'élimination d'une endométrite persistante chez la jument et améliore les résultats de reproduction (Sharma et Dhaliwal, 2010).

Nous avons vu dans cette première partie que les endométrites peuvent être de différents types, parfois difficilement dissociables et que différents facteurs sont susceptibles de favoriser leur apparition. Nous avons présenté les différents outils diagnostiques à disposition des praticiens pour mettre en évidence ces affections dans différents contextes puis abordé les différentes alternatives thérapeutiques. Nous avons abordé les traitements traditionnels visant à stimuler la vidange utérine et à éliminer les agents infectieux par des traitements antibiotiques mais aussi les divers traitements adjuvants permettant d'augmenter l'efficacité

des traitements et de réduire le recours aux antibiotiques. Notre objectif est à présent d'obtenir un aperçu des pratiques réellement mises en oeuvre sur le terrain, en France, par les vétérinaires ayant une activité équine exclusive ou mixte en ce qui concerne le diagnostic et le traitement des endométrites.

Pour cela, nous avons mis au point un questionnaire que nous avons soumis via internet aux vétérinaires déclarant une activité équine.

**Conclusion**

Au cours de ce travail, nous avons étudié les endométrites chez la jument. Dans une première partie bibliographique, nous avons tout d'abord parlé sur un utérus sain et vascularisé est notamment indispensable pour mener une gestation à son terme, or cet organe peut-être l'objet d'anomalies acquises ou de nombreuses affections en lien avec l'âge, l'environnement inflammatoire et infectieux.

Dans une deuxième partie nous avons rappelé la définition de cette affection. nous avons ensuite abordé la classification usuelle des endométrites équine, en mettant en évidence la difficulté de délimiter précisément les différents types, avant de détailler les différents facteurs favorisant la survenue des endométrites chez les juments et permettant de définir certaines juments comme étant sensibles aux endométrites. Dans un second temps, nous avons abordé les différents outils diagnostiques permettant de mettre en évidence les endométrites, principalement en identifiant les différents phénomènes induits par l'inflammation utérine. Nous avons détaillé les modalités de leur mise en œuvre ainsi que leur fiabilité.

Enfin, nous avons présenté les différents traitements pouvant être mis en œuvre en cas d'endométrite chez la jument. Ceux-ci consistent classiquement à stimuler la vidange utérine, et à mettre en place un traitement antibiotique le cas échéant. D'autres types de traitements ont fait leur apparition, notamment afin de limiter les échecs thérapeutiques. Il s'agit d'une part de faciliter l'activité des antibiotiques mais aussi de contrôler la réaction inflammatoire utérine. Ces traitements sont variés et n'ont pas tous fait la preuve de leur efficacité.

## **Bibliographie**

**Adams, GP, KASTELIC, JP, BERGGKKT , DR et GINTHEROJ** , 1987 , Effect of uterine inflammation and ultrasonically-detected uterine pathology on fertility in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement. Vol .35 , P.445-454.*

**Asbury , AC** , 1984 A. Endometritis diagnosis in the mare. *Equine Vet Data. Vol. 5, n°11 , p.166*

**Asbury , AC** , 1984 A. Pathogenesis and diagnosis of uterine infection in mares. Symposium on mare infertility, intrauterine infection in mare, held in cooperation with the Western States Veterinary Conference . Las Vegas .Février 1984. P.9-14

**Asbury, A.C et Lyle , S.K.**1993. Infectious causes of infertility. In : A.o. Mc Kinnon et J.L. Voss. *Equine reproduction , Philadelphia ; Lea & Febiger, pp.381-391.*

**Barone**, 1996. Anatomie comparée des mammifères domestique. Tome 5. Angiologie. Paris : Vigot.904 P.

**Barone**, 2001. Anatomie comparé des mammifères domestiques. Tome 4. Splanchnologie II. Appareil uro-génétial. Fœtus et annexes. Péritoine et Topographie abdominale. 3<sup>e</sup> Edition .Paris : Vigot, 2001. 896P.

**Betsh, J.M.** 1992. Diagnostic de l'infertilité d'origine cervico-utérine chez la jument .*Rec.Méd. Vét.Spécial Reproduction des Equidés. Vol.168, 11/12 , pp. 1011-1027*

**Betsh, J.M.**2004. comment interpréter une cytologie utérine. *Prat.Vét.Equine. Vol. 36, 142, pp.59-62*

**BLANCHARD , TL, VARNER, DD et SCHUMACHER, J**, 1998 *Manuel of equine reproduction . St. Louis : Mosby*

**CAUSEY , RC**,2007, A .Mare and the Mare ; how little we know. *Theriogenology. Vol.68 , n°3, p.386-394*

**GINTHER, OJ**, 1992. Reproductive anatomy.Reproductive Bibliography of the Mare ; Basic and Applied Aspects. Cross Plains , Wisconsin : Equiservices. P.2-40

**LEBLANC, MM**, 2008. When to refer an infertile mare to a theriogenologist. *Theriogenology. Vol.70, n°3 , p.421-429*