

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES**

**PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR VETERINAIRE**

SOUS LE THEME

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES ENDOMETRITES

CHRONIQUES chez la vache

PRESENTE PAR:

Mr. HASSANI MOHAMMED EL-AMINE

Mr. ABED ISMAIL

ENCADRE PAR:

Dr HAMMOUDI

SI MOHAMMED



Remerciement

Tout d'abord nous tenons à remercier Allah de nous avoir éclairé le chemin de savoir et de nous avoir donné une grande puissance et volonté pour achever ce travail.

Au : Mr Hammoudi qui nous a guidé et conseillé tout au long de la réalisation de ce travail, pour le choix du sujet et son encouragement qu'il trouve ici l'expression de toutes nos reconnaissances.

Sans oublier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce thème, y trouvent nos remerciements les plus sincères.

Dédicace

A mes parents :

L'offre ce travail, résultats de mes efforts et fruits de votre éducation,

A toi ma chère maman, source du plus précieux soutien , pour ta douceur, ta bonté ta précieuse tendresse , je te témoigne respectueusement ma reconnaissance et ma gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi depuis ma naissance.

A toi mon cher père, merci infiniment pour tout, pour l'éducation que tu m'as donnée, pour l'enseignement de la vie , pour ton dévouement et pour les sacrifices que tu t'es imposé pour m'assurer la belle vie et la réussite.

** Mon père, ma mère, je ne vous remercierai jamais assez que dieu vous garde **

A nos frères et nos sœurs, A nos amis

*A toute et à tout nos proches amies et camarades de la promotion
2012/2013*

Amine et Ismaïl

Sommaire:

Liste des figures et tableaux	10
Introduction	13
Chapitre n° I : <i>rappel anatomique de l'appareil génital de la vache et la physiologie du péri partum</i>	15
I-1- l'utérus	16
I-1-2- histologie	18
2-1- l'endomètre ou muqueuse	19
2-2- le myomètre ou la tunique musculuse	19
2-3- le périmètre ou la tunique musculuse	20
I-2- physiologie	20
2-1- la parturition	20
2-1-1- déterminisme de la parturition	20
2-1-1-1- expulsion du fœtus	20
2-1-1-2- expulsion des enveloppes	20
2-2- involution utérine	21
2-2-1- mécanisme de l'involution utérine.....	21
2-2-1-1- Modifications anatomiques.....	23

2-2-1-1-1-Réduction de la taille du tractus génital	24
2-2-1-2-Modifications histologiques	26
2-2-1-2-1-Evolution du myomètre	26
2-2-1-2-2-Evolution de l'endomètre	27
2-2-1-3-Modifications bactériologiques.....	28
2-2-1-4-Modifications immunologiques.....	30
2-2-1-5-Modifications hormonales	32
2-2-1-6-Modifications biochimiques	33
2-2-1-6-1-Evolution des métabolites de l'acide arachidonique.....	33
2-2-1-6-1-1-Voie de la cyclo-oxygénase.....	33
2-2-1-6-1-2-Voie de la lipoxigénase	34
2-2-1-6-2-Dégradation du collagène	34
2-2-2-Les défenses de l'utérus	36
2-2-2-1-Les défenses mécaniques	36
2-2-2-2-Les défenses biologiques	36
2-2-2-3-Les défenses cellulaires.....	36
2-2-2-3-1-Les neutrophiles et la phagocytose	36
2-2-2-3-2-Les lymphocytes	38
2-2-2-3-3-Les cellules endométriales	38

2-2-2-4-Les facteurs immunitaires	38
2-2-2-5-Les défenses hormonales	39
Chapitre n° II : définition des endométrites.....	41
II-1-Définitions cliniques des métrites.....	42
1-1-Définition de la métrite chronique	44
1-1-1-La métrite chronique	44
1-1-2-Distinction avec la métrite puerpérale	46
1-1-3-Les différents types de métrites chroniques	47
1-1-3-1-Les formes cliniques	47
1-1-3-1-1-La forme classique.....	47
1-1-3-1-2-Cas du pyomètre.....	50
1-1-3-2-Les formes subcliniques.....	51
Chapitre n°III : Impacte des endométrites	52
III-1-A l'échelle individuelle.....	53
III-2-A l'échelle du troupeau	57
Chapitre n° IV : méthodes de détection des endométrites.....	60
IV-1-Les critères de choix d'une technique diagnostique.....	61
2-L'anamnèse	62

3-L'examen général	62
4-La palpation transrectale	63
5-L'examen du contenu vaginal	65
5-1-Méthode d'examen vaginal.....	65
5-2-Intérêt diagnostique de l'examen vaginal	70
6-L'examen bactériologique	72
6-1-Méthode d'examen vaginal	72
6-2-Ecouvillon utérine	72
6-3-Biopsie utérine	72
6-4-Culture au laboratoire	73
7-L'examen anatomopathologique	73
8-L'examen cytologique	75
8-1-Matériel et méthodes de l'examen cytologique	75
9-L'examen échographique	79
10-Les examens biochimiques	83
10-1-Dosage de l'hydroxyproline	83
10-2-Dosage des prostanoides.....	83
10-2-1-Dosage PGF₂α et de son métabolite (PGFM).....	84

10-2-2-Dosage PGF2 α et l'Évaluation du rapport PGFM/PGEM.....	85
10-2-3-Evaluation du rapport LTB4/PGE2	85
10-3-Dosage de la progestérone	86
Chapitre n°V : Etio-pathogénie des endométrites	88
V-Agent responsables de métrites :.....	89
1-Les facteurs déterminants :	89
2-les facteurs prédisposants :.....	90
2-1-facteurs liés à l'animal :.....	90
2-1-1-Influence du rang de vêlage :.....	90
2-1-2-Fécondité antérieure et antécédents pathologiques	91
2-2-Facteurs liées au part :	92
2-2-1-Type de vêlage :.....	92
2-2-2-Saison de vêlage :	92
2-3-facteurs liés au produit	92
2-3-1-Naissances gémellaires	92
2-3-2- Etat de santé de produit	92
2-4 facteurs liés a l'alimentation et a l'environnement	93
2-4-1- l'état corporel	93
2-4-2-L'alimentation	93

2-4-2-1- les protéines	94
2-4-2-2- les vitamines	94
2-4-2-3- Les minéraux et les oligo-éléments.....	95
2-5-l'hygiène	95
Chapitre n° VI : traitement et prophylaxie	97
VI-1Traitement.....	98
1-1-Les antibiotiques	98
1-1-1-L'oxytétracycline	99
1- 2-Les hormones :.....	101
1-2-1-Les prostaglandines	101
1-2-2-La flunixin méglumine.....	103
2- Prophylaxie :.....	105
2-1-Prophylaxie médicale.....	105
2-2-Prophylaxie sanitaire :.....	106
2-2-1-Limitation des sources de germes :	107
2-2-2-Limitation de la transmission des germes	107
Résumé	108
Références.....	109

Listes des figures :

Figure n°01: Coupe médiane du bassin d'une vache (Barone,1990).....	16
Figure n°02 : conformation d'un utérus non Gravide vue dorsal (baron1990)	17
Figure n°03 : vu dorsal de l'utérus, paroi vaginal ouverte et rabattue (Coche, 1987)	17
Figure n° 04 : coupe transversale des cornes utérines(Pavaux1981)	18
Figure n°05 : aspect histologique de l'utérus non gravide de la vache (Pavaux 1981).....	19
Figure n°06 : phénomène impliqué dans le processus normal d'involution utérine chez la vache (Salma 1996).....	22
Figure n°07 : l'évolution du poids, la taille et de la longueur de l'utérus au cours de l'involution utérine (Badinand1981).....	25
Figure n°08 : élimination et résorption des cotylédons après le vêlage (Badinand 1975)	27
Figure n° 09 : évolution de la contamination bactériologique de l'utérus au cours de post partum (Sheldon et Dobson 2004)	30
Figure n°10 : évolution des taux d'hydroxyproline et de glycine plasmatique chez la vache après le part en fonction de la rapidité de l'involution utérine (Badinand 1981).....	35
Figure n°11 : écoulement troublé (hanzan2009)	48
Figure n°12 : écoulement muco-purulent (hanzan2009)	48

Figure n°13 et n°14 écoulement purulent (Hanzan2009)	49
Figure n°15 : écoulement purulent (Chakri2009).....	50
Figure n°16 :palpation des cornes utérines à travers la paroi du rectum (Stevens et Al 1995).....	63
Figure n°17 : Metricheck®	67
Figure n°18 : écoulement purulent recueilli à l'aide d'un gant lubrifiant (ENVA 2009).....	67
Figure n°19 : principe de la mise en place de la sonde intra vaginal Metricheck® (Mee 2007)	68
Figure n°20 : classification du mucus vaginal proposé par Williams et al (2005).....	69
Figure n°21 : matériel d'utilisation de la cytobrosse (Deguillaume 2007)	76
Figure n°22 : cytobrosse et système de fixation au pistolet d'insémination (Deguillaume 2007)	77
Figure n°23 : examen cytologique d'un frottis utérine obtenu par cytobrosse .frottis utérine avec inflammation .avec présence des polynucléaires . neutrophiles autour des cellules épithéliales (Deguillaume 2007)	78
Figure n°24 : image échographique d'un pyomètre (Hanzan 2009)	80
Figure n°25 : image échographique d'un Corp jaune (Hanzan 2009).....	81
Figure n°26 : image échographique d'une endométrite chronique(Hanzan2009).....	82
Figure n°27 :structure de la 6 -deoxy-6-diméthyle tétracycline	99
Figure n°28 : structure d' une molécule de cloprostinol (ScheringPlough)	101
Figure n°29 : structure de la molécule de la flunixin meglumine (Joly 2009).....	103

Liste des tableaux :

Tableau 01 :evolution physiologique de l'uterus au cours du post-partum (Gier et Al 1968)	25
Tableau 02 : classification des endométrites (Chaffaux et Al 1991)	46
Tableau 03 : seuils proposés pour la définition des métrites chroniques cliniques et subclinique (Gilbert et Al 2005).....	78
Tableau 04 : fréquence des hormones des germes chez des vaches à métrite chronique et chez des vaches normales (Huszeniczaetal 1999 ; Dohmenetal 1995)	90

Introduction :

La période péri-partum est considérée comme particulièrement importante dans la vie reproductive en raison de ses conséquences sur l'efficacité de la reproduction (involution utérine, démarrage de l'activité ovarienne, fertilité). L'intégrité utérine en particulier est souvent altérée chez les vaches en raison de la contamination bactérienne qui est quasi systématique peu après le vêlage. En effet, des bactéries peuvent être isolées chez plus de 90% de vaches dans les deux premières semaines postpartum (Paisley et *al.* 1986). La plupart des animaux éliminent ces germes au cours des cinq semaines qui suivent le vêlage, mais dans 10 à 17% des cas, la persistance de ces bactéries est à l'origine d'une infection de l'utérus, diagnostiquée lors de l'examen général de l'animal (Leblanc et *al.* 2002).

Cette contamination est à l'origine d'une inflammation de l'utérus, de lésions histologiques de l'endomètre, de retards aux involutions utérines et d'une diminution des performances de reproduction. Les infections utérines sont associées à des taux de fécondation diminués, à une augmentation de l'intervalle vêlage-vêlage et à une diminution du taux de réussite à la première insémination artificielle.

Dans la pratique, on distingue deux formes d'infections utérines : les métrites puerpérales et les métrites chroniques ou endométrites (Fourichon et *al.*, 2004 ; Leblanc et *al.*, 2006) ; les premières survenant entre zéro et vingt-et-un jours postpartum associées à des symptômes généraux et les secondes survenant au delà de vingt-et-un jours postpartum la plupart du temps sans symptômes généraux associés (Lohuis, 1998).

Le diagnostic et le traitement de la métrite puerpérale sont relativement aisés, à l'inverse de la métrite chronique qui demande des examens complémentaires. De plus, il existe

une hétérogénéité selon les auteurs sur la définition de la métrite chronique, sur ses critères cliniques et par conséquent sur les méthodes diagnostiques utilisées. Récemment un consensus a émergé (Sheldon et *al.* 2006) quant aux définitions des différentes formes de métrites chroniques. La métrite chronique clinique se caractérise par la présence d'écoulements purulents (contenant plus de 50% de pus) ou mucopurulents (approximativement 50% de mucus et 50% de pus) dans le vagin, à partir de vingt-et-un jours postpartum et en l'absence de symptômes systémiques (Sheldon et Noakes, 1998 LeBlanc et *al.*, 2002).

La métrite chronique subclinique est définie, dans ce consensus, comme une inflammation de l'endomètre, diagnostiquée par examen cytologique et en absence de matériel purulent dans le vagin (Gilbert et *al.* 1998).

De nombreux traitements ont été mis en œuvre au cours du temps pour les différentes formes de métrites chroniques mais il existe aussi une divergence entre les auteurs sur l'efficacité et les stratégies de traitement tels que les PGF2 α ou les antibiotiques (par voie intra-utérine ou systémique).

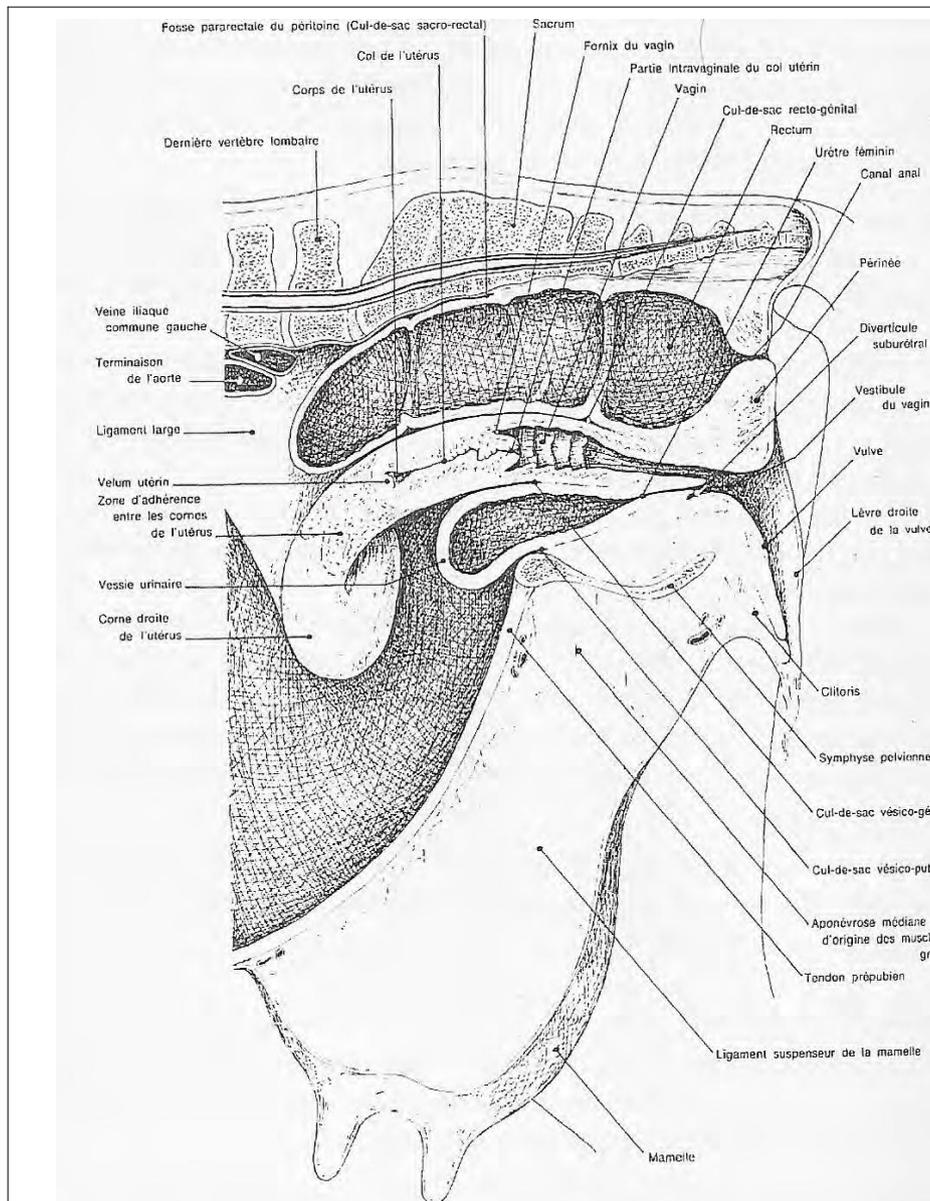
Ce travail a donc pour but de réaliser une revue bibliographique des connaissances actuelles sur l'étiologie, le diagnostic, et le traitement des métrites chroniques.

Chapitre n° I

*RAPPEL ANATOMIQUE DE L'APPAREIL GENITAL
DE LA VACHE ET LA PHYSIOLOGIE DU PERI
PARTUM*

I-1-L'utérus :

L'utérus de la vache est formé de deux cornes utérines, d'un corps et d'un col ou cervix, barrière entre le corps utérin et le vagin (*Figure n°1*).



n°1: Coupe médiane du bassin d'une vache (Barone, 1990)

Les cornes utérines mesurent de 35 à 45 cm sur leur grande longueur avec un diamètre allant de 0,5 cm côté trompe à 4 cm côté col. Elles sont incurvées en spirale, avec un bord libre

fortement convexe. Les cornes sont accolées sur environ 10 cm à leur base, où elles sont maintenues par un périmetrium commun.

Cette union débouche sur un corps de 3 à 5 cm, peu distinct des parties accolées.

Enfin, le col de l'utérus est peu discernable extérieurement, à peine isolé du corps par un léger rétrécissement. Il mesure environ 10 cm de long et 4 à 5 cm de diamètre chez l'adulte, l'épaisseur varie de 2 à 2,5 cm (*Figures n° 2, 3*). Il est très facilement repérable par palpation, en particulier par exploration transrectale, en raison de sa consistance ferme (Barone, 1990).



Figure n°2 : conformation d'un utérus non
Gravide vue dorsal (baron1990)

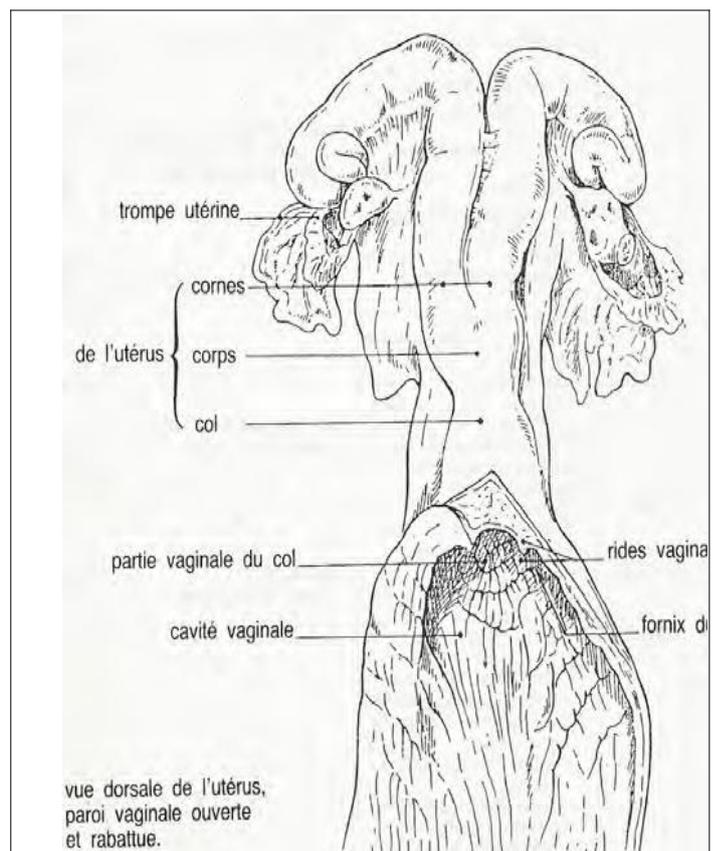


figure n°3 : vu dorsal de l'utérus, paroi vaginal
ouverte et rabattue (Coche, 1987)

I-1-2- Histologie :

La paroi utérine est formée de trois tuniques concentriques qui sont successivement de l'intérieur vers l'extérieur, l'endomètre ou muqueuse, le myomètre ou tunique musculieuse, le périmètre ou tunique séreuse (*Figures n°4 et n°5*). Régulièrement réparties dans l'utérus se trouvent les caroncules, futurs cotylédons lors de la gestation.

Leur agencement est assez uniforme au niveau des cornes et du corps, mais se trouve puissamment remanié au niveau du col.

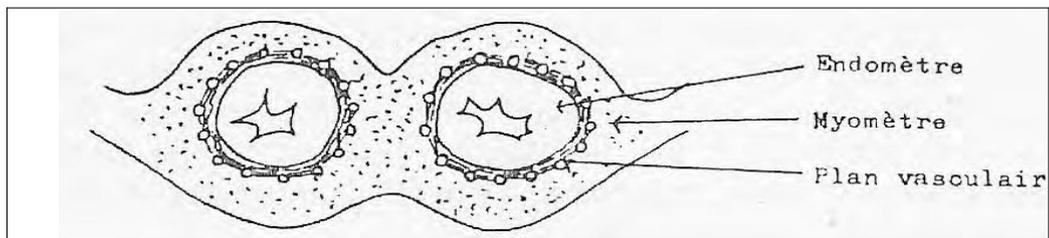


Figure n°4: Coupe transversale des cornes utérines (Pavaux, 1981)

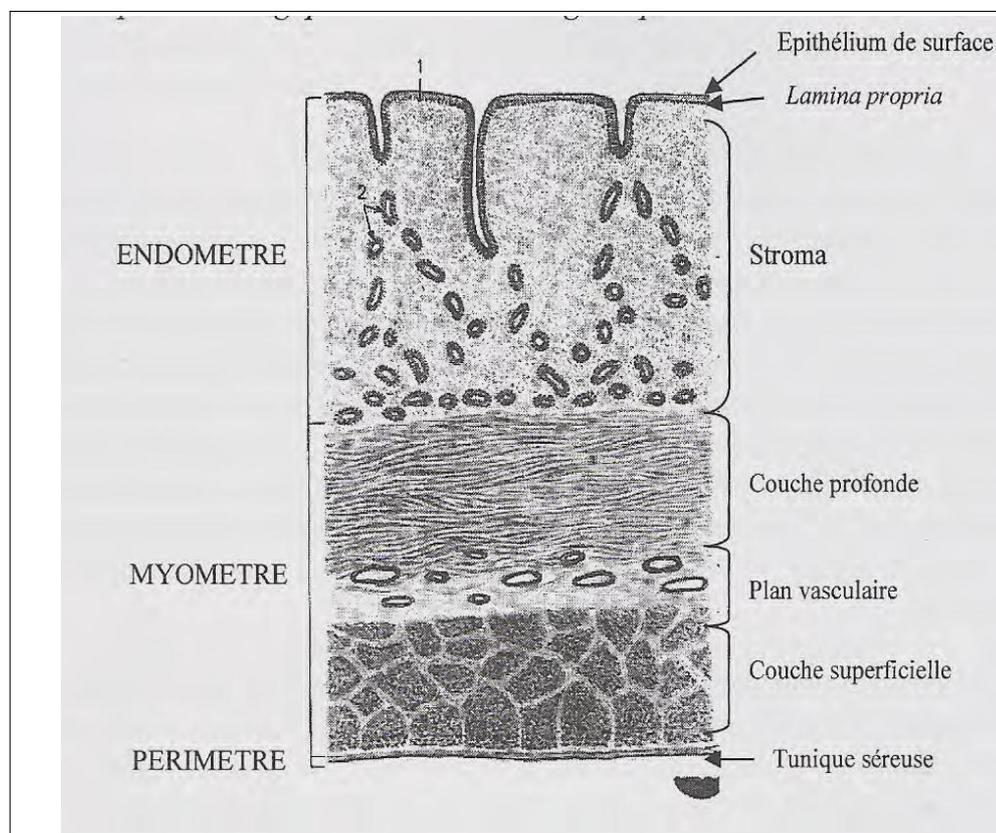


Figure n°5: Aspect histologique de l'utérus non gravide de la vache (Pavaux, 1981)

1-2-1- L'endomètre ou muqueuse :

Il est formé d'un épithélium, d'un stroma et de glandes.

L'épithélium est constitué d'une seule assise cellulaire dont les noyaux ont une position variable, lui donnant un aspect pseudo stratifié. Il est pourvu de cellules sécrétrices et ciliées. Il est séparé du stroma par une mince membrane basale (*lamina propria*).

Le stroma représente la majeure partie de l'endomètre. La densité variable des fibres de collagène permet d'en distinguer deux parties : le *stratum compactum* au contact de l'épithélium et le *stratum spongiosum* plus profond. En plus de ces fibres de collagène, le stroma comporte deux types de cellules : les cellules fixes ou réticulaires et les cellules mobiles des lignées histiocytaïres, mastocytaïres et granulocytaïres. Les lymphocytes y sont également en grand nombre (Pavaux,1981).

Les glandes sont bordées par un épithélium simple, en continuité avec l'épithélium de surface mais dont les cellules ont une activité sécrétrice supérieure. Très actives avant l'implantation de l'œuf, les glandes reviennent à l'état de repos au cours de la gestation.

1-2-2-Le myomètre ou tunique musculieuse :

Le myomètre est composé de fibres musculaires lisses, disposées en deux couches : une couche externe longitudinale, assez mince qui d'une part réunit dans une enveloppe commune les portions parallèles des cornes et se poursuit d'autre part dans le ligament large et une couche interne, circulaire, propre à chaque corne qui est subdivisée par le plan vasculaire en une partie superficielle mince et une partie profonde épaisse (Pavaux, 1981).

1-2-3- Le périmètre ou tunique séreuse :

Le périmètre constitue la couche externe de l'utérus et enveloppe l'endomètre et le myomètre. Il est constitué du feuillet viscéral du péritoine recouvrant une fine sous séreuse riche en vaisseaux sanguins et parcourue de quelques fibres musculaires.

I-2- physiologie :

2-1-La parturition :

La parturition est l'expulsion, hors des voies génitales maternelles, du fœtus et de ses annexes. Pendant la gestation, l'utérus est dans un état quiescent, présentant de temps à autre des contractions localisées de faible intensité et inefficaces en terme d'effets expulsifs. La parturition résulte de l'apparition de contractions intenses, régulières et coordonnées, qui affectent de façon synchrone l'ensemble du muscle lisse utérin, ou myomètre (MALTIER *et al*, 2001).

2-1-1- Déterminisme de la parturition :

2-1-1-1- Expulsion du fœtus :

L'expulsion du ou des fœtus est la conséquence du développement d'une activité utérine efficace et de l'ouverture simultanée du col (BOSC, 1982).

2-1-1-2- Expulsion des enveloppes :

La délivrance chez la vache est différée par rapport à l'expulsion du fœtus. Elle se produit normalement entre 2 et 6 heures après la naissance du veau. Elle correspond au

décollement des épithéliums maternel et fœtal, les villosités choriales (fœtus) quittent les cryptes cotylédonaires (mère) (BADINAND, 1982).

2-2- Involution utérine :

L'involution utérine consiste en une phase de récupération par l'utérus d'un état physiologique compatible avec une nouvelle gestation (HANZEN, 2003).

L'involution utérine se définit comme étant, le retour de l'utérus à son poids et à sa taille normale après la parturition, c'est-à-dire à un état pré-gravidique autorisant à nouveau l'implantation de l'œuf fécondé (BENCHARIF et al. 2000).

Normalement, l'involution macroscopique de l'utérus chez la vache est complète en trois à quatre semaines postpartum.

2-2-1- Mécanisme de l'involution utérine :

Elle résulte :

- Premièrement : de petites contractions utérines persistent, pendant les 24 à 48 heures suivant la mise bas. Elles vont aboutir à une rétraction de l'organe et une diminution de la taille des myofibrilles.

- Deuxièmement : L'épithélium et les cotylédons se nécrosent, à la suite d'une diminution de la vascularisation de l'organe et sont phagocytés.

- Troisièmement : Une partie de l'utérus va se résorber. Cependant, la réduction du volume et du poids s'effectuent selon une courbe logarithmique puisque :

En 5 jours, le diamètre a diminué de moitié; En une semaine, le poids a diminué de moitié; En 10 jours, la longueur a diminué de moitié.

La régression de la matrice est très rapide au cours des 15 premiers jours du *post-partum* puis elle devient plus lente. En pratique, l'utérus est contournable à la main par voie transrectale à 15 jours post-partum; à un mois après le vêlage, les cornes utérines sont regroupables dans le creux de la main, l'involution étant terminée. Le poids de la matrice, passe de 9 kg juste après l'accouchement à 500 g 30 jours plus tard. Par contre, l'involution du col utérin est plus longue que celle de l'utérus, puisqu'il retrouve sa taille Normale au 45^{ème} jour post partum (BENCHARIF et al. 2000).

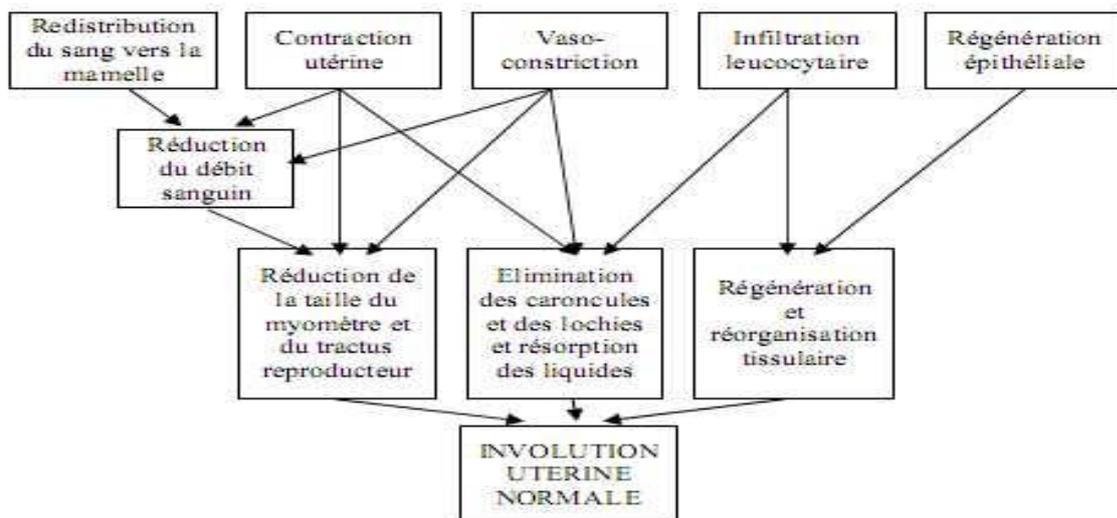


Fig. n°06 : Phénomènes impliqués dans le processus normal d'involution utérine chez la vache (SALMA, 1996).

2-2-1- 1- Modifications anatomiques :

Elles se caractérisent essentiellement par une réduction de la taille de l'utérus, conséquence des effets conjugués des contractions utérines et de la réduction de la taille des cellules myométriales. La majorité des données de littérature considèrent qu'au bout de 30 jours l'involution anatomique des cornes peut être considérée comme terminée, c'est à dire que leur diamètre manuellement évalué est inférieur à 5cm (HANZEN, 2003).

La régression du diamètre, de la longueur et du poids suivent une courbe logarithmique ; elle est totale entre 20 à 40 jours selon les critères étudiés (BADINAND, 1982). Selon ROBERTS (1986) ; HEINONEN (1988) et FERGUSON (1994), la majorité des vaches devraient avoir une involution utérine terminée entre 30 – 35 jours post-partum.

Les changements au niveau de la corne non gravide sont généralement moins importants et son involution est rapide. L'involution du col utérin se produit plus lentement que celle des cornes utérines et ne sera habituellement terminée qu'entre le 40^{ème} et le 50^{ème} jour du post-partum (HANZEN, 2003).

La régression plus rapide du poids par rapport aux dimensions s'expliquerait par la diminution de la circulation sanguine de l'utérus sous l'effet des contractions utérines, particulièrement importantes au cours des 48 -72 premières heures après le vêlage (HANZEN, 2003).

2-2-1-1-1- Réduction de la taille du tractus génital :

Au vêlage, l'utérus est un grand sac mou de près d'un mètre de long sur 40 cm de large. Son poids et son volume sont diminués de moitié en sept et dix jours respectivement (Badinand, 1981). L'utérus passe d'un poids de 10 kg à 500 g, et d'une longueur de 1 m à 15 cm (MECHEKOUR, 2003).

- La masse de l'utérus se réduit de façon plus rapide que sa taille. Ceci s'expliquerait par la diminution de la circulation sanguine (Guilbault et al, 1984 cité par ZIDANE, 2008).

- Les cornes, d'un poids de 10 kg au vêlage, ne pèsent plus que 8 kg au 3^{ème} jour, 1,5 kg au 14^{ème} jour et 0,8 kg au 25^{ème} jour.

- La régression des deux cornes est comparable. Toutefois, celle précédemment gravide reste parfois plus large que la non gravide, et ce, jusqu'à la prochaine gestation. C'est entre le 10^{ème} et 14^{ème} jour post-partum que la réduction de l'utérus est la plus importante. Vers la fin de cette période, la longueur, le diamètre et le poids de la corne ex-gravide sont respectivement de 35 cm, 5 cm et 1,5 kg. (GUILBAULT et al, 1984 cité par ZIDANE, 2008). Gier et Marion (1968), quant à eux, observent plutôt une régression Rapide et uniforme entre les jours 5 et 15 post-partum.

Du jour 15 au jour 25, la régression de la taille utérine continue, pour diminuer ensuite entre les jours 26 et 39 post-partum. C'est donc entre le 20^{ème} et le 40^{ème} jour post partum que l'utérus retrouve sa taille prégravidique (figure n°06). Le col reste relâché au moins 36 heures après la parturition pour favoriser l'élimination d'une partie des liquides utérins; il se ferme partiellement mais autorise encore l'élimination des lochies à raison de 500 ml/j et participe à la vidange de l'utérus grâce aux contractions utérines qui sont moins intenses, mais plus fréquentes.

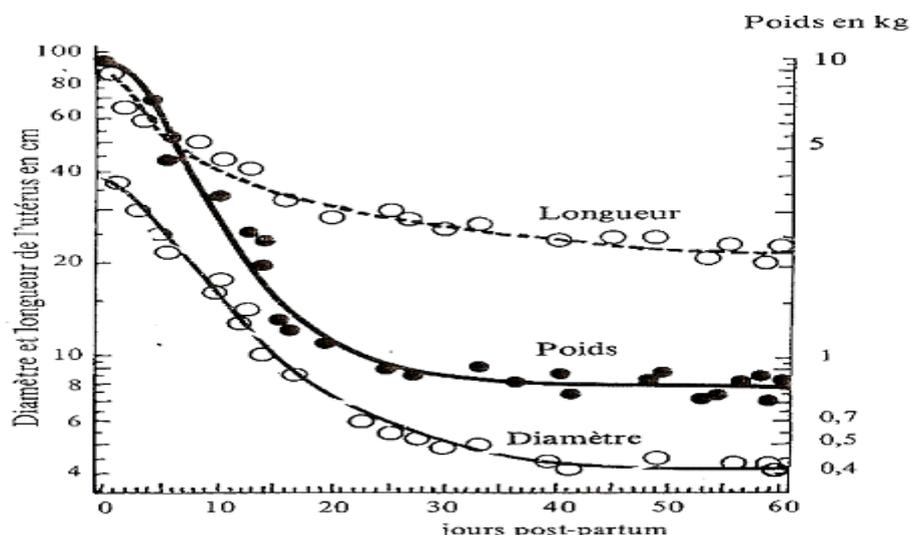


Fig. n°07 : Evolution du poids, de la taille et de la longueur de l'utérus au cours de l'involution utérine (BADINAND, 1981).

Nombre de jours	Longueur (cm)	Diamètre (cm) de la	Poids de l'utérus (kg)
1	100	40	10
3	90	30	8
9	45	8	4
14	35	5	1,5
25	25	3,5	0,8

Tableau n°1: Evolution physiologique de l'utérus au cours du post partum (Gier et al, 1968)

A partir du dixième jour, jusqu'au quinzième jour post-partum, la relaxation partielle du col et l'augmentation du tonus utérin, consécutif au démarrage de la première vague folliculaire (GUILBAULT *et al* cité par ZIDANE, 2008, 1987; SAVIO *et al*, 1990) permettent d'achever la vidange de l'utérus (MORROW *et al*, 1969 ; GIER et MARION, 1968). Les lochies, sanguinolentes jusqu'au douzième jour, s'éclaircissent progressivement jusqu'à leur disparition. Après la deuxième semaine post-partum, les écoulements d'origine utérine sont rares chez la vache (TENNANT *et al*, 1967 cité par HANZEN, 2003).

Elles sont rarement observées après le 20^{ème} jour post-partum et témoignent le cas échéant de la présence d'une infection utérine. Cette élimination des lochies contribue aussi à la décontamination de la cavité utérine(HANZEN, 2003).

2-2-1-2- Modifications histologiques :

La réduction considérable de la taille du tractus génital à l'échelle macroscopique se traduit par des remaniements microscopiques correspondant histologiquement à une dégénérescence tissulaire suivie d'une régénération des tissus.

Cette dégénérescence tissulaire se caractérise par la réduction de la taille du myomètre et l'élimination des tissus et des liquides. Cette dernière peut être divisée en trois processus interdépendants: Une infiltration leucocytaire, une vasoconstriction et des contractions utérines (DEGUILLAUME , 2007).

2-2-1-2-1- Evolution du myomètre :

Dans l'épaisseur de la musculature utérine ou myomètre, se trouvent des cellules musculaires lisses composées de myofibrilles et d'un sarcoplasme. Des cellules nerveuses sont également incluses dans des plexus nerveux et assurent à elles seules l'autonomie des contractions utérines(HANZEN,2003).

Durant la gestation, les myofibrilles sont hypertrophiées et distendues. A la mise bas, durant les 48 à 72 heures suivant l'expulsion des membranes fœtales, les contractions utérines vigoureuses favorisent la réduction de la taille de l'organe par diminution de la longueur des cellules myométriales. Ces fibres musculaires se rétractent rapidement et passent d'un diamètre de 700 µm au vêlage à moins de 200 µm au troisième jour. Elles retrouvent ainsi leur taille initiale au bout de 31 jours en moyenne. Au cours de l'involution utérine, aucun processus de nécrose n'est observé au niveau des myofibrilles (ARCHBALD et al, 1972cité par DEGUILLAUME,2007). Ces contractions favorisent

également la diminution de la circulation sanguine au niveau de l'endomètre (HANZEN, 2003).

2-2-1-2-2- Evolution de l'endomètre :

La régénérescence tissulaire aboutit au recouvrement de tout l'endomètre et des caroncules et au retour de l'utérus à son état normal. L'endomètre est le siège de remaniements histologiques beaucoup plus importants que le myomètre, comprenant un phénomène de dégénérescence et de régénérescence. Parallèlement, des histiocytes, des monocytes, des mastocytes, des polynucléaires et des cellules géantes multinucléées apparaissent rapidement dans l'épaisseur de l'endomètre (BADINAND,1975 cité par ZIDANE,2008).

L'endomètre retrouve une structure histologique normale en trente à cinquante jours. L'involution de l'endomètre est donc complète à la huitième semaine post-partum (HANZEN, 2003).

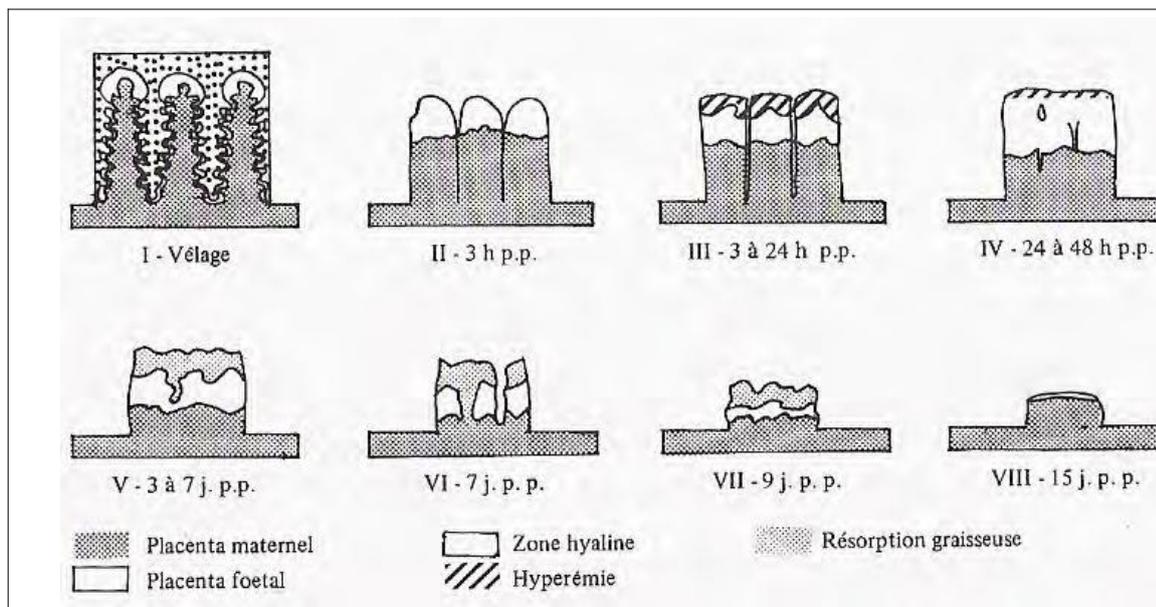


Figure n°8: Elimination et résorption des cotylédons après le vélage (Badinand, 1975)

2-2-1-3- Modifications bactériologiques :

Avant le vêlage, la lumière utérine est considérée comme un milieu stérile. Si une contamination bactérienne intervient, elle engendre une résorption du fœtus ou un avortement (Semambo *et al*, 1991 cité par DEGUILLAUME, 2007). Au vêlage, les barrières naturelles composées du col, du vagin et de la vulve sont compromises (Gier et Marion, 1968), laissant l'opportunité à des bactéries en provenance de l'environnement, de la région périnéale, de la peau et des fèces de l'animal, de venir coloniser les voies génitales. De plus, les débris nécrotiques arrachés, les fluides, le sang présents dans l'utérus ainsi que sa température élevée constituent un milieu de culture très favorable à leur croissance (Elliott *et al*, 1968). Cette contamination utérine du post-partum est quasi systématique.

La flore bactérienne intra-utérine se compose de germes saprophytes et pathogènes, gram+ et gram-, aérobiques ou anaérobiques. Une grande variété de bactéries sont isolées en post-partum, dans l'utérus des vaches. Dans les dix premiers jours après le part, les germes les plus fréquemment isolés sont *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* et *Bacillus spp.* Généralement, la fréquence des cultures bactériennes positives augmente pendant la deuxième semaine post-partum (Bekana *et al*, 1996). L'incidence des bactéries diminue graduellement, ensuite, leur présence devient sporadique dans les 28 à 35 jours après le part et ce, jusqu'au 45^{ème} jour. La cavité utérine redevient alors stérile 6 à 7 semaines post-partum (PAISLEY *et al*, 1986 ; HUSSAIN, 1989 ; HUSSAIN et DANIEL, 1991 cité par DEGUILLAUME, 2007).

L'involution de l'utérus de la vache n'est pas un processus stérile, étant donné qu'une grande quantité de lochies sont expulsées pendant quelques semaines. Deux semaines après le vêlage, 85 % à 93 % des vaches présentent une infection utérine, mais chez seulement 5 % à 9 %, l'infection persiste après 45 à 60 jours (Hanzen, 2003). Les leucocytes

phagocytaires jouent un rôle important dans le nettoyage et la défense de l'utérus durant le post-partum. Les neutrophiles et les macrophages sont principalement responsables de la phagocytose des bactéries et des débris qui commence habituellement le deuxième jour du postpartum.

Les contractions du myomètre et les sécrétions des glandes de l'endomètre contribuent également à l'élimination des bactéries potentiellement nuisibles. L'utérus de la plupart des vaches est donc contaminé par une large variété de bactéries au moment du vêlage ou immédiatement après (ELLIOT *et al*, 1968).

C'est un système dynamique plus qu'une contamination à un moment précis. L'utérus se contamine à plusieurs reprises, évacue les germes puis se recontamine jusqu'à la fin de la période d'involution. Il se produit un état d'équilibre entre la contamination bactérienne et les mécanismes de défense de l'animal (SHELDON, 2004).

La plupart de ces contaminations guérissent spontanément et n'ont pas de conséquences sur les paramètres de reproduction et de production. Après sept semaines, l'utérus est le plus souvent stérile, il possède des mécanismes de défense au nombre desquels on compte les contractions utérines et les sécrétions qui renferment des facteurs antibactériens. L'utérus fournit un environnement approprié pour mener à bien une nouvelle gestation. Par contre, une persistance de ces germes au-delà de 60 jours post-partum devient pathologique et peut être à l'origine de certains échecs de reproduction (Elliott *et al*, 1968).

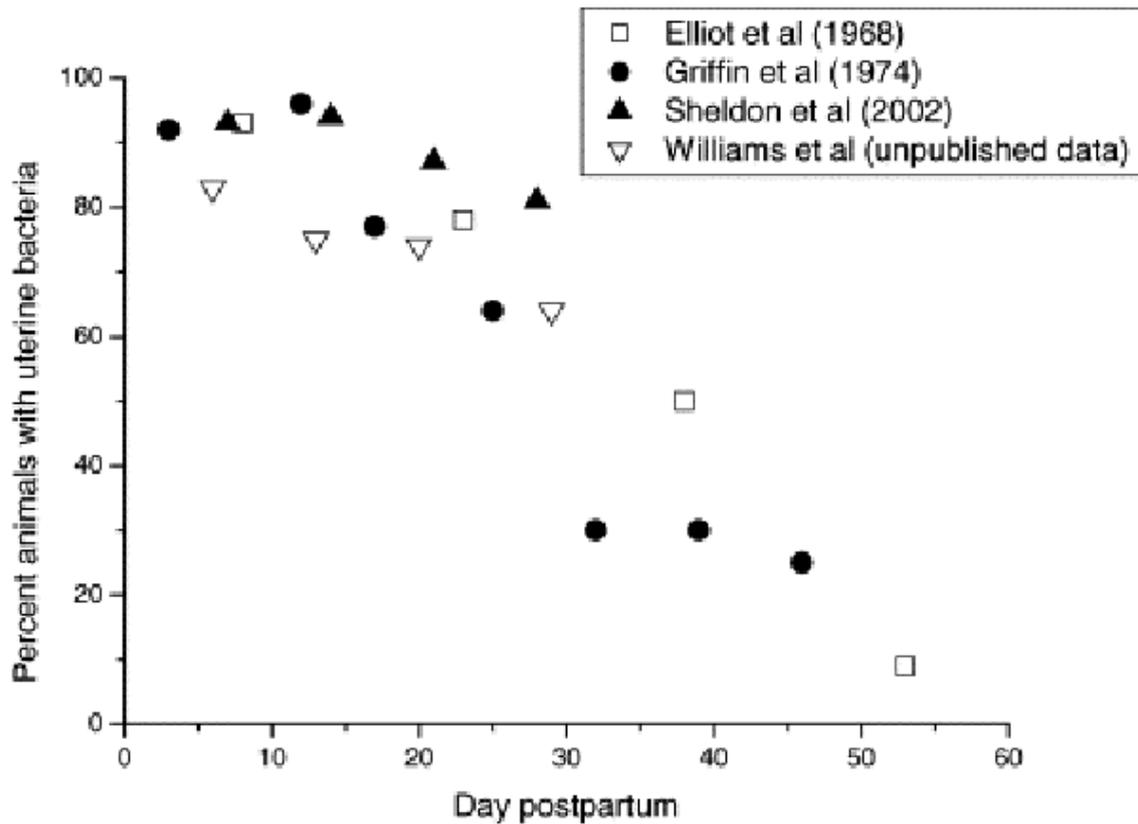


Figure n°9 :évolution de la contamination bactériologique de l’utérus au cours de postpartum (Sheldon et Dobson 2004).

2-2-1-4- Modifications immunologiques :

Lors d’une involution normale, apparaît un processus infectieux et inflammatoire. Les principaux acteurs de l’involution utérine (vasoconstriction, contraction du myomètre et réorganisation tissulaire) sont le résultat et l’aboutissement d’une réaction inflammatoire. Les mécanismes de défense de l’utérus contre les contaminants divers sont tout d’abord anatomiques (présence d’un épithélium simple ou pseudo stratifié recouvrant l’endomètre), chimiques (sécrétions muqueuses provenant des glandes endométriales) et enfin immunologiques (action des cellules inflammatoires et des antigènes humoraux). Environ 48 heures après un vêlage normal et non assisté, s’accumulent des leucocytes dans la

lumière utérine parallèlement aux micro-organismes contaminants. Ce fait constitue le commencement normal des processus de nettoyage et d'involution de l'utérus. Dans le cas d'une involution utérine normale, les mécanismes de défense de l'utérus permettent donc le contrôle et l'élimination de la flore bactérienne en six à sept semaines (MAILLARD et AGUER, 1998 cité par BULVESTRE, 2007).

Au cours de la première semaine post-partum, un grand nombre de leucocytes envahit la masse caronculeuse nécrotique, principalement des polynucléaires neutrophiles, des plasmocytes et des lymphocytes (BADINAND, 1981). Chez les vaches cliniquement saines, le nombre de polynucléaires neutrophiles périphériques augmente au cours des dix à quinze derniers jours de la gestation puis diminue ensuite lors des sept premiers jours post-partum. (Cai et al, 1994 ; Saad *et al*, 1989 ; Zerbe et al, 2000 cité par Sheldon et Dobson, 2004). A partir du dixième jour, cette infiltration cellulaire est complétée par un afflux de macrophages et de fibroblastes. Les monocytes sont attirés dans les zones de hautes concentrations en collagène, là où ils se différencient en macrophages (PADYKULA, 1976 cité par DEGUILLAUME, 2007).

Apparemment, les cellules polymorphonucléaires (PNN) et les macrophages sont très présents le deuxième et quatrième jour post partum respectivement (FRANK et al, 1983). PADYKULA (1976) émet l'hypothèse que l'activité de la collagénase expose de nouveaux déterminants antigéniques sur la surface du stroma utérin et engendre la différenciation des macrophages afin de résorber la plus grosse partie du stroma (cité par DEGUILLAUME, 2007).

2-2-1-5- Modifications hormonales :

En début d'involution utérine, la capacité de synthèse du tissu caronculaire est fortement augmentée. Les caroncules synthétisent différents prostanoïdes, métabolites de l'acide arachidonique à partir de la voie de la cyclo-oxygénase, tels que prostaglandines F2 α (PGF2 α), et les prostaglandines E2 (PGE2). Les leucotriène B4 (LTB4) et autres dérivés des acides hydroperoxy- et hydroxy-eicosatétraénoïques (HETE ou HPETE) à partir de la voie de la lipoxygénase. Les tissus caronculeux synthétisent davantage de prostaglandines que l'endomètre intercaronculaire ou que le myomètre (GUILBAULT et al, 1984 cité par DEGUILLAUME,2007).

Dans les conditions physiologiques, il a été cependant impossible d'accélérer le processus normal d'involution utérine, bien que la PGF2 α exogène, se soit avérée être un outil intéressant pour favoriser le recrutement et le développement de vagues folliculaires au niveau de l'ovaire (la corne précédemment gravide), très tôt en période post partum. Ce n'est que plus tard, que les autres types de prostaglandines, notamment les prostaglandines E2 (PGE2) et I2 (PGI2 ou prostacycline), ont été envisagées dans l'étude de l'endocrinologie puerpérale précoce chez la vache, en partant de l'ensemble des données histologiques qui associent la délivrance et l'involution utérine chez la vache à une réaction inflammatoire de type subaiguë. Les études endocrinologiques récentes ont montré qu'en période post partum, les prostaglandines F2 α , E2 et I2 agissent le plus souvent en synergie avec d'autres eicosanoïdes immunoactifs, notamment le leucotriène B4 (LTB4) et le thromboxane B4 (TXB2). En période puerpérale précoce, ce sont les trois rapports hormonaux PGF2 α /PGE2, PGE2/LTB4 et PGI2/TXB2 qui contrôlent et déterminent en grande partie le déroulement et l'enchaînement de l'ensemble des éléments impliqués dans la séparation placentaire et l'involution utérine chez la vache (SLAMA, 2002).

2-2-1-6- Modifications biochimiques :

2-2-1-6-1- Evolution des métabolites de l'acide arachidonique :

- Voie de la cyclo-oxygénase :

La sénescence du placenta s'accompagne dans les jours qui suivent le part d'une augmentation de la sécrétion des prostaglandines F2 α (EDQVIST et al, 1978 cité par DEGUILLAUME,2007).

Cette sécrétion commence dans les deux jours précédant la mise bas, atteint un pic de 10000 pg/ml au deuxième ou troisième jour post partum, puis diminue progressivement, tout en restant à un niveau supérieur au taux basal pendant 7 à 21 jours (Lindell et al, 1982 ; Guilbault et al, 1984 cité par DEGUILLAUME,2007). La durée de cette libération est reliée au temps nécessaire à l'involution complète de l'utérus. Il semble que l'involution est d'autant plus rapide que la sécrétion de PGF2 α est prolongée.

Les PGF2 α induisent tout d'abord une vasoconstriction à l'origine de la nécrose de l'endomètre caronculeux. Elles favorisent également les contractions des fibres musculaires lisses du myomètre, permettant la diminution de la taille de celui-ci et l'expulsion des lochies. En plus de leur activité utérotonique et lutéolytique, elles semblent stimuler le système immunitaire pendant la période précoce du post-partum. Les PGF2 α contribuent à éliminer l'infection bactérienne de l'utérus pendant et après le part (Bonnet *et al*, 1990 cité par DEGUILLAUME,2007).

La PGE2, quant à elle (effets différents voire opposés à ceux des prostaglandines de type F), présente des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Elle participe à la

diminution de l'immunité systémique, et de la diminution de la concentration en immunoglobulines dans les sécrétions utérines (Slama et al, 1991).

- **Voie de la lipoxygénase :**

La synthèse des acides hydroxy et hydroperoxy eicosatétraénoïques (HETE/HPETE) et le leucotriène (LTB₄) à partir de l'acide arachidonique est surtout observée le lendemain du vêlage et se poursuit jusqu'au 21^{ème} jour post partum. Ces métabolites présentent diverses propriétés. Le leucotriène B₄ (LTB₄) est un puissant médiateur de l'inflammation favorisant le passage des leucocytes de la circulation sanguine vers l'endomètre utérin (Slama et al, 1993). Sa capacité de synthèse au premier jour post partum est environ 700 fois plus importante qu'à trois semaines post-partum et trois fois plus importante à J1 qu'au 20^{ème} jour post-partum (Slama et al, 1993). C'est une substance leucotactique. De plus, le leucotriène stimule la formation, la libération ou la bio activité des substances lipidiques ou protéiques à pouvoir leucotactique. Il augmente également la capacité phagocytaire des neutrophiles (HANZEN, 2010).

2-2-1-6-2- Dégradation du collagène :

L'utérus est particulièrement riche en collagène. Le collagène est une protéine dont un tiers des acides aminés est représenté par la glycine et un quart par la proline mais surtout l'hydroxyproline. Produites par les fibroblastes, les molécules de collagène deviennent insolubles après l'hydroxylation de la proline incorporée. Cette dernière n'existe que dans le collagène dont elle représente de façon immuable 13,4% du poids total. Leur catabolisme enzymatique les rend à nouveau solubles. La détermination de ces deux fractions dans des prélèvements utérins obtenus par biopsie permet de suivre la qualité de l'involution utérine (Badinand, 1981).

Dans les heures qui suivent le part, le collagène, accumulé dans les cotylédons au cours de la gestation précédente, représente à lui seul environ 20% à 25% de la matière sèche de la paroi utérine. Son taux décroît rapidement après le vêlage en suivant exactement l'évolution du poids de l'utérus (Badinand, 1981). La masse caronculaire dégrade cette protéine sous l'action d'une collagénase (Wagner et Hansel, 1969). Son catabolisme est maximal au moment de l'achèvement de l'involution utérine. Le taux de collagène soluble, témoin du catabolisme de cette substance, est faible au moment du vêlage (11%) puis s'accroît rapidement pour atteindre 16% à quatre jours et 24% à trente jours, dans la paroi utérine (Badinand, 1981). Le collagène solubilisé se retrouve alors sous forme de glycine et d'hydroxyproline dans le sang. On constate une augmentation des taux plasmatiques de ces deux acides aminés dans la semaine suivant le vêlage.

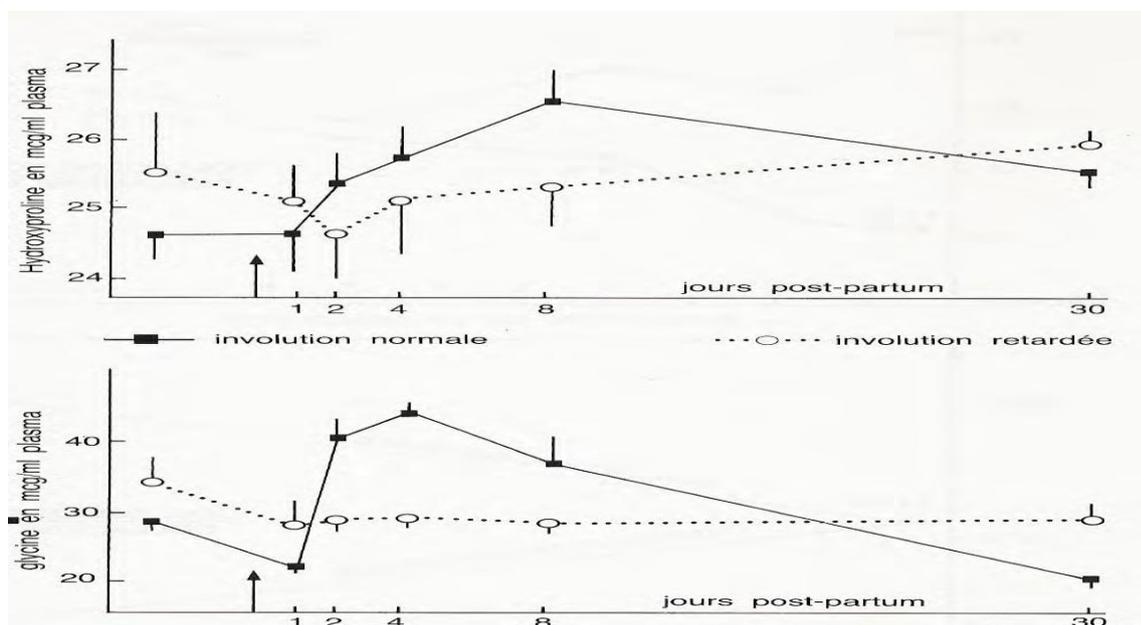


Figure n°10 : Evolution de s taux d'hydroxyproline (haut)et de glycine (bas) plasmatiques chez la vache après le part en fonction de la rapidité de l'involution utérine(Badinand,1981).

2-3- Les défenses de l'utérus :

2-3-1- Les défenses mécaniques :

Lors de *l'œstrus*, les sécrétions épithélio-glandulaires de l'endomètre, très abondantes et associées à une activité contractile élevée, assurent une vidange utérine qui prévient l'ascension et la colonisation de l'utérus par des microorganismes.

Après le part, les contractions utérines éliminent le contenu de l'organe, en particulier les bactéries, le placenta et les débris cellulaires favorables au développement d'une infection.

La desquamation du *stratum compactum* agit comme un «décapant» de la portion de la paroi utérine susceptible d'être largement contaminée.

Enfin, le bouchon muqueux obstruant le col forme une barrière physique vis-à-vis des contaminations extérieures (Badinand, 1975).

2-3-2- Les défenses biologiques :

L'utérus possède dans son stroma des cellules particulières, les granulocytes et d'autres provenant du sang: monocytes, plasmocytes, lymphocytes capables de réagir à l'infection soit en capturant les agents pathogènes, soit en élaborant des anticorps.

2-3-2-1- Les défenses cellulaires :

- Les neutrophiles et la phagocytose :

La phagocytose est sans doute le moyen le plus actif contre l'infection utérine. Elle est assurée par les polynucléaires neutrophiles (PN), les monocytes, et les macrophages. Les PN jouent un rôle particulier dans l'inactivation et l'élimination des éléments étrangers. En effet, Dhalawal a observé une accumulation de PN dans l'utérus suite à une infection expérimentale par des suspensions bactériennes (Dhalawal et *al.*, 2001).

De plus, même si le recrutement de PN est physiologiquement diminué dans la période péri-partum, il a été montré que la quantité de PN recrutés dans l'utérus au cours d'une infection est corrélée avec la quantité de bactéries présentes (Zerbe et *al.*, 2002).

Les neutrophiles quittent la circulation sanguine (phase d'adhésion aux cellules endothéliales) pour rejoindre le lieu d'infection (chimiotactisme, diapédèse). Sur le site d'infection, la phagocytose nécessite tout d'abord une phase d'adhérence entre le microorganisme et le neutrophile. Les microorganismes sur lesquels se sont fixées des molécules du complément ou des anticorps (processus d'opsonisation) sont reconnus par les neutrophiles qui disposent à leur surface de récepteurs pour ces molécules. Les bactéries peuvent être alors digérées. La destruction des microorganismes peut se faire par deux processus distincts : une voie oxydative (production par exemple de peroxyde d'hydrogène), ou une voie lytique grâce à divers peptides et enzymes tels que les défensives, le lysozyme ou la lactoferrine (Paape et *al.*, 2000). Les cellules immunitaires détecteraient les composants bactériens tels les endotoxines ou les peptidoglycanes via des récepteurs appelés «toll-like». Cette reconnaissance induirait la libération en retour de cytokines tels le TNF α (Tumoral Necrosis Factor alpha) ou les interleukines IL1, IL6 et IL8 (Beutler et *al.*, 2003). Ces cytokines induiraient une hyperthermie contribuant à augmenter la mobilisation des cellules immunitaires et la synthèse hépatique de protéines inflammatoires (APP : Acute Phase Proteins) dont on connaît l'augmentation de concentration autour du vêlage et leur diminution progressive avec l'élimination des bactéries (Sheldon et *al.*, 2001). Le processus est complexe puisque l'on a décrit une altération dans l'expression au niveau des neutrophiles de 14 gènes dans les jours qui suivent le vêlage (Madsen et *al.*, 2002).

- **Les lymphocytes :**

Les lymphocytes constituent une autre ligne de défense de l'utérus contre l'infection. La multiplication lymphocytaire diminue au cours des trois dernières semaines de la gestation puis augmente au cours des quatorze premiers jours suivant le vêlage (Saad et *al.*, 1989). Cette augmentation est moindre en cas de dystocie, situation connue pour favoriser la rétention placentaire et les infections utérines (Mc Evoy et Pollock, 1994). On peut donc penser que la synthèse d'immunoglobulines (IgA) par les lymphocytes se trouve réduite dans certaines situations de vêlage et rend ainsi l'animal plus sensible aux infections utérines.

- **Les cellules endométriales :**

Les cellules épithéliales intra-utérines sont directement au contact des microorganismes qui ont pu envahir la cavité utérine. Elles constituent, de ce fait, un élément central dans les mécanismes de défense de l'utérus. Leurs fonctions sont complexes. Elles comprennent la présentation de l'antigène (Bondurant, 1999), le transport/sécrétion des IgA (Dhaliwal et *al.*, 2001), la libération de cytokines, mais également la production de peptides dotés d'activité antimicrobienne, les défensives (Herath et *al.*, 2006).

2-3-2-2- Les facteurs immunitaires :

Les immunoglobulines IgM, IgA et IgG, par simple diffusion ou par production locale, jouent un rôle important dans la protection de l'utérus (Duncan et *al.*, 1973). En effet, elles participent activement à l'opsonisation des bactéries, stimulent le complément et maîtrisent les agents pathogènes grâce aux récepteurs des cellules de l'endomètre. D'autre part, Mestecky constate qu'il existe une différence de classe d'immunoglobulines en

fonction de la partie du tractus génital femelle (Mestecky et *al.*, 2005). Par exemple les IgG prédominent dans la lumière utérine et les IgA dans le vagin (Mestecky et *al.*, 2005). Des essais de vaccination avec *Arcanobacter pyogènes* ont montré une possibilité de traitement par cette voie (Nolte et *al.*, 2001).

2-3-2-3- Les défenses hormonales :

Les œstrogènes et la progestérone ont un rôle complémentaire au niveau du tractus génital femelle. Il est établi que l'utérus est plus sensible à la contamination bactérienne lorsqu'il est sous influence de la progestérone plutôt que sous influence des œstrogènes. Ces observations ont été réalisées aussi bien pour des infections naturelles que dans le cadre d'infections expérimentales (Lewis, 2004).

De nombreux scientifiques ont étudié l'influence hormonale sur l'activité des PN. Leurs résultats tendent à indiquer que l'influence hormonale n'est pas majoritairement due à un effet sur la quantité ou l'activité des PN recrutés dans l'utérus (Winters et *al.*, 2003).

Les œstrogènes provoquent une hyperplasie de l'épithélium glandulaire, stimulent la vascularisation de l'endomètre (Noakes et *al.*, 2002) et augmentent la production de mucus et la motricité utérine. Si l'imprégnation ostrogénique, par rapport à la progestérone, est associée à une meilleure résistance de l'utérus vis à vis des infections, l'effet direct de l'œstradiol n'est en revanche pas clairement établi (Overton et *al.*, 2003).

De récentes publications laissent penser que la progestérone est la principale hormone ayant une influence sur l'augmentation de la susceptibilité de l'utérus aux infections. On peut ainsi noter au cours de la phase progestative, une perméabilité de l'épithélium vis-à-vis des bactéries. Le système phagocytaire n'étant pas sollicité à un stade suffisamment

précoce, et une apparition trop tardive des leucocytes dans la lumière utérine, ne pouvant plus s'opposer à la multiplication des agents pathogènes.

Les vaches sont résistantes aux infections en l'absence de progestérone et sensibles quand la concentration de celle-ci augmente (Lewis, 2004).

Chapitre n° II

Définition des endométrites

II-1- Définitions cliniques des métrites :

Définir l'infection utérine n'est pas chose aisée mais est cependant indispensable pour poser un diagnostic individuel aussi exact que possible et quantifier l'importance de cette affection au niveau collectif. Cette difficulté résulte du manque d'harmonisation des méthodes et des critères de diagnostic mais aussi du fait que la présence de sécrétions utérines claires au cours de la période d'involution utérine ne traduit pas nécessairement la présence d'un processus pathologique. Il faut donc distinguer l'infection (processus pathologique) de la contamination bactérienne initiale (processus physiologique). L'infection implique l'adhérence d'un germe à la muqueuse, la colonisation voire la pénétration de l'épithélium par ce germe et/ou la libération de toxines conduisant au développement d'une pathologie utérine ou génitale rarement mortelle cependant (Sheldon et Dobson, 2004). La plupart des vaches éliminent les bactéries durant les cinq premières semaines postpartum, mais lorsque la réponse immunitaire systémique ou locale de l'utérus est inhibée, les bactéries peuvent s'établir dans l'utérus, proliférer et finalement causer une infection utérine (Lewis, 1997 ; Sheldon et *al.*, 2003). Ceci se produit dans 10 à 17% des cas dans lesquels l'infection utérine est détectée lors de l'examen génital de l'animal (Le Blanc et *al.*, 2002 ; Sheldon et *al.*, 2006).

Les infections utérines peuvent se définir selon plusieurs critères tels la localisation histo-anatomique, le délai d'apparition, les signes histologiques, les symptômes engendrés et leur gravité ou encore le germe responsable. Le terme de métrite s'emploie pour désigner une atteinte de l'ensemble de la paroi utérine (Lewis, 1997 ; Dumoulin, 2004). Celui de périmétrite désigne une atteinte plus spécifique de la séreuse et celui de paramétrite celle des ligaments suspenseurs (Bondurant, 1999 ; Kennedy et Miller, 1993 in Sheldon et *al.*, 2006). D'autres parlent d'endométrites *stricto sensu* lorsque les lésions

observées ne concernent que l'endomètre et ne s'étendent pas au-delà du *stratum spongiosum*. Elles ne se manifestent que par des signes locaux qui révèlent un caractère chronique le plus souvent associé à la présence d'*Arcanobacter pyogenes*. Son diagnostic implique un examen anatomopathologique (Miller et *al.*, 1980 ; Leblanc et *al.*, 2002 ; Sheldon et *al.*, 2006 ; McDougall et *al.*, 2007).

La prise en considération du délai d'apparition permet de distinguer la métrite primaire au cours des trois premières semaines du postpartum, la métrite secondaire entre le vingt-et-unième et le soixantième jour suivant le vêlage et la métrite tertiaire après le deuxième mois du postpartum (Dohoo et *al.*, 1983). Certains auteurs dans le même contexte distinguent la métrite du postpartum immédiat, intermédiaire et post ovulatoire (Olson et Mortimer, 1986). D'autres auteurs encore distinguent l'endométrite aiguë se manifestant par des écoulements putrides résultant entre le cinquième et le quatorzième jour du postpartum de la présence de germes tels *Arcanobacter pyogenes* ou d'*E. coli* et l'endométrite subaiguë-chronique après le quatorzième jour du postpartum (Dohmen et *al.*, 1995).

La prise en considération de la gravité des lésions histologiques et des symptômes permet également de distinguer selon Richter trois degrés d'endométrite chronique. L'endométrite du premier degré est dite catarrhale. L'endomètre présente des foyers inflammatoires periglandulaires et des nodules lymphocytaires. L'endométrite du deuxième degré se traduit par des écoulements mucopurulents et des signes inflammatoires plus importants. Enfin, l'endométrite du troisième degré se caractérise par des écoulements purulents, des signes de nécrose endométriales et une infiltration leucocytaire très importante.

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

Ce glossaire relatif aux infections utérines a permis d'identifier pas moins de 15 appellations différentes. Force est de constater la nécessité de proposer une définition consensuelle aussi adaptée que possible aux conditions pratiques de leur diagnostic. Cela est d'autant plus nécessaire que récemment Sheldon a proposé le nouveau concept d'endométrite subclinique (Sheldon et *al.*, 2006).

Ainsi en accord avec la majorité des auteurs, on distinguera l'endométrite puerpérale (ou aiguë), l'endométrite clinique, le pyomètre et l'endométrite subclinique. Les trois premiers types peuvent se diagnostiquer au moyen des méthodes propédeutiques classiques. La dernière implique le recours à des méthodes complémentaires.

II-1-Définition de la métrite chronique :

1-1 La métrite chronique :

La métrite chronique ou endométrite par opposition à la métrite puerpérale, ne provoque pas de symptômes généraux (Leblanc et *al.*, 2002 ; Sheldon et Noakes, 1998). Elle apparaît à partir de la troisième semaine postpartum. L'involution utérine et cervicale est ou non

complète. L'état inflammatoire de l'utérus se caractérise par un œdème, une congestion de la muqueuse et une importante infiltration leucocytaire. On peut observer la présence ou l'absence d'un contenu anormal (mucopurulents ou purulent) de la cavité utérine. Sur une coupe anatomopathologique, on peut observer des zones de desquamation avec atteinte dégénérative des zones glandulaires, une infiltration de l'épithélium superficiel, une dilatation ou une hypoplasie des glandes et de la fibrose periglandulaires.

Elle peut être secondaire à une métrite puerpérale ou la conséquence directe d'une contamination ascendante du tractus génital par les bactéries de l'environnement.

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

La principale manifestation de la métrite chronique est son effet délétère sur la fertilité et la fécondité des vaches infectées. Elle prolonge l'intervalle vêlage-vêlage de trente-deux jours (Erb et *al.*, 1981a et b ; Borsberry, 1989 ; Gilbert, 1992). L'intervalle vêlage-première IA est prolongé de sept jours, le taux de réussite à la première IA réduit de 15% à 30% et l'intervalle vêlage-IA fécondante augmenté de quinze à vingt jours (Le Blanc, 2002 ; Fournier et Chastant-Maillard,2006). Enfin les vaches ont 1,7 à 2 fois plus de risque d'être réformées pour cause d'infécondité (LeBlanc et *al.*, 2002).

Degré de d'endométrit es	Etat de la vulve et du vagin	Etat du col	Nature des écoulements	Etat des cornes Utérines
Degré 1	Roses pâles	Rose pâle	Mucus et filament de pus	Symétriques
Degré 2	Roses pâles ou légère congestion	Congestion	Mucus épais et pus jaunâtre en grande quantité	Légère asymétrie augmentation de la consistance
Degré 3	Congestion	Congestion et col ouvert	Pus en nature et en grande quantité	Asymétrie nette

Tableau n°2 :Classification des endométrites (CHAFFAUX et al, 1991).

1-1-1-Distinction avec la métrite puerpérale :

La métrite puerpérale se distingue de la métrite chronique par son délai d'apparition après le vêlage.

Elle se définit comme une infection utérine se manifestant au cours des vingt-et-un premiers jours du postpartum. Encore appelée métrite aigüe, lochiométre, métrite «septicémique», métrite toxique, elle fait le plus souvent mais pas nécessairement suite à une rétention placentaire ou à un accouchement dystocique et se traduit habituellement par des symptômes généraux plus ou moins importants tels une perte d'appétit, une diminution de la production laitière, le maintien ou l'augmentation de la température au-dessus de 39,5°C. On peut également et occasionnellement observer: de l'acétonémie, des arthrites,

un état de déshydratation, un déplacement de la caillette, une infection mammaire mais également des symptômes locaux. L'écoulement brunâtre au début, devient purulent blanc jaunâtre, épais et malodorant voire couleur lie de vin en cas de métrite gangreneuse. Rarement discret, cet écoulement attire vite l'attention de l'éleveur car il souille la région génitale et s'accumule en flaques en arrière de la vache. Le «frémitus» de l'artère utérine persiste le plus souvent jusqu'à l'expulsion du placenta. L'utérus involue lentement, reste distendu pendant plusieurs jours voire semaines. Dans certaines exploitations, les endométrites aiguës revêtent un caractère enzootique ce qui en aggrave nettement le pronostic. La connotation gangreneuse de l'endométrite est plus souvent observée en cas de présence de *Clostridium perfringens*. Ce type d'endométrite se distingue essentiellement par de l'hyperthermie ($> 39,5^{\circ}\text{C}$), une odeur fétide des écoulements et son délai précoce d'apparition après le vêlage (quatre à vingt-et-un jour) ; (Foldi et *al.*, 2006 ; Paisley et *al.*, 1986 ; Hussain, 1989 ; Hussain et Daniel, 1991 ; Lewis, 1997 ; Dohmen et *al.*, 2000 ; Sheldon et Dobson, 2004 ; Sheldon et *al.*, 2006).

1-1-2-Les différents types de métrites chroniques :

1-1-2-1- Les formes cliniques :

- La forme classique:

L'endométrite clinique, dans sa forme classique, se caractérise par la présence d'écoulements mucopurulents (environ 50% pus et 50% mucus) ; (*Figures n°11 et n°12*) ou purulents ($>50\%$ pus) ; (*Figures n°13, n°14 et n°15*) dans le vagin, à partir de vingt-et-un jours postpartum. Ceci, en l'absence de tout autre signe clinique (Sheldon et Noakes, 1998 ; Le Blanc et *al.*, 2002 ; Sheldon et *al.*, 2006).

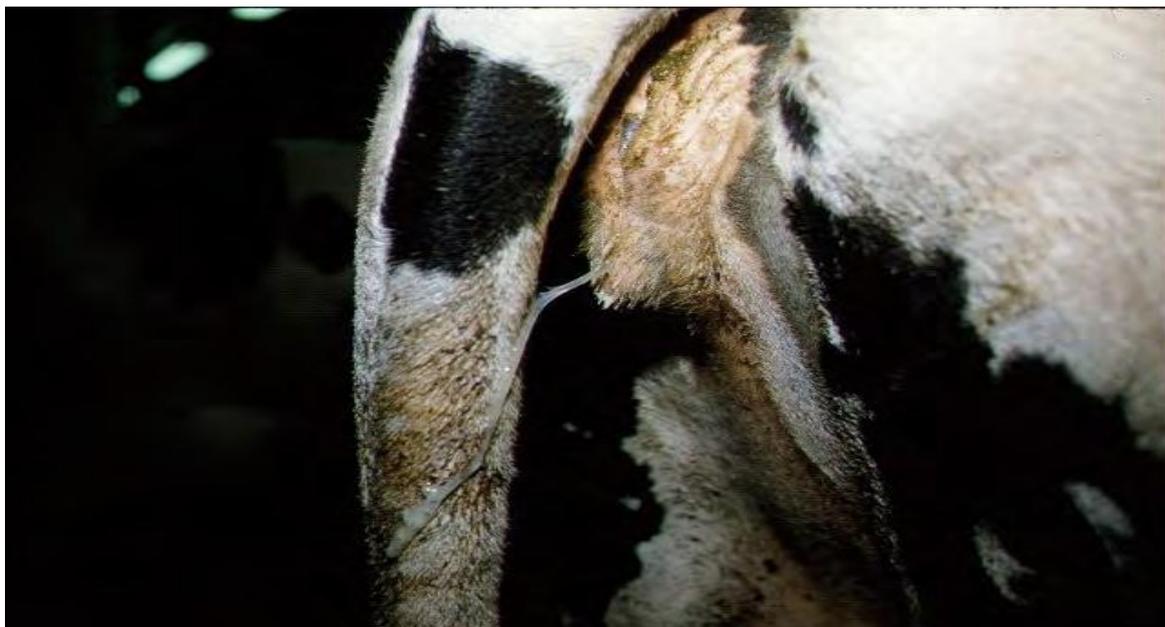
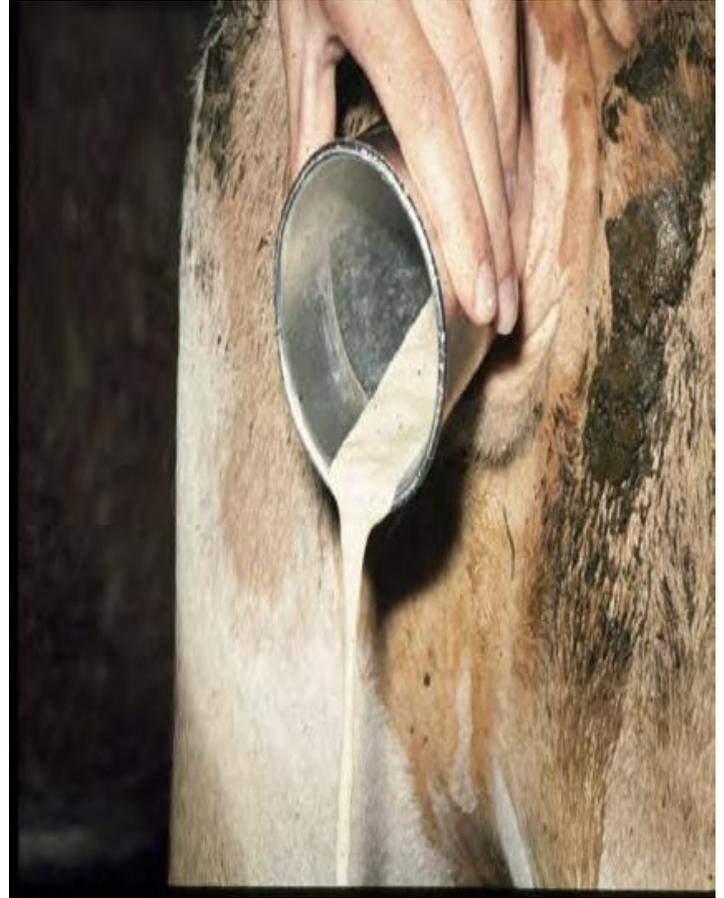


Figure n°11: Ecoulement trouble (Hanzen, 2009)



Figure n°12 : Ecoulement muco-purulents (Hanzen, 2009)



Figures n°13et n°14 Ecoulement purulent (Hanzen,2009)



Figure n°15: Ecoulement purulent (Chakri, 2009)

- ***Cas du pyomètre***

Le pyomètre correspond à l'accumulation de pus dans la cavité utérine. Cette accumulation est le plus souvent associée à un corps jaune fonctionnel et, en conséquence, à une fermeture complète ou partielle du col utérin. Elle apparaît habituellement après la

première ovulation. L'utérus se distend de plus en plus de façon uni ou bilatérale. L'écoulement purulent est plus ou moins permanent selon le degré d'ouverture du col. L'animal présente de l'anoestrus. L'épithélium et les glandes sont fibrosés. Dans de plus rares cas, le pyomètre peut s'accompagner de répercussions sur l'état général (amaigrissement, péritonite...) ; (Noakes et *al.*, 1990 ; Foldi et *al.*, 2006 ; Bondurant, 1999 ; Sheldon et Dobson, 2004 ; Sheldon et *al.*, 2006).

1-1-2-2- Les formes subcliniques :

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

Chapitre n° III

Impacte des endométrites

III-1- A l'échelle individuelle :

Dans cette partie, nous nous limiterons à l'impact des endométrites sur la reproduction des bovins. Les endométrites perturbent le retour à l'état physiologique de l'utérus (Recorbet, 1987), mais impliquent également des perturbations hormonales et immunitaires très importantes (Singh *et al*, 2008).

Chez les vaches présentant une forte densité de bactéries pathogènes dans l'utérus à 7JPP, la concentration plasmatique en œstradiol est moindre, et le premier follicule dominant ainsi que le premier corps jaune sont plus petits que ceux des vaches saines (Williams *et al*, 2007). Toutes ces perturbations hormonales impliquent une diminution de l'immunité locale. Subandrio *et al*, (2000) ont tenté d'analyser les effets d'une diminution de concentration d'œstrogènes, en travaillant avec des vaches ovariectomisées : le nombre total de PNN est significativement plus bas que chez une vache en période d'œstrus, ou chez une vache ovariectomisée traitée aux œstrogènes. Dans cette étude, le chimiotactisme des PNN est également diminué chez les mêmes animaux, lors d'introduction d'antigène dans l'utérus.

L'œstradiol n'est pas la seule hormone dont la concentration est modifiée lors d'atteinte de l'utérus : un filtrat d'*A. pyogènes*, ou du lipopolysaccharide (LPS) d'*E. coli*, mis au contact d'isolats d'endomètre *in vitro*, stimulent de façon importante la production de prostaglandines E₂ (PGE₂) par les cellules du stroma comparé à la production de PGF₂α par les cellules épithéliales (Miller *et al*, 2007 ; Sheldon *et al*. 2009 ; Herath *et al*, 2009). *In vivo*, chez les vaches atteintes, on constate un allongement de la phase lutéale. L'accumulation de PGE₂ en réponse à la présence de LPS d'*E. coli* dans le follicule ovarien maintient le corps jaune, au lieu de laisser place à la lutéolyse, assurée par les prostaglandines F₂α. Cependant, il est important de ne pas rester focalisé sur la synthèse de

PGE₂ : plus que sa quantité absolue, c'est sa quantité relative par rapport à celle de PGF₂α qui est réellement importante (Sheldon *et al.* 2009b).

Opsomer *et al.*, (2000), et Shrestha *et al.*, (2004) ont constaté que les vaches présentant un écoulement vaginal anormal avaient un risque significativement augmenté d'allongement du délai nécessaire à la reprise de la cyclicité. Le nombre de follicules présents entre 14 et 28 JPP est similaire pour les vaches saines et celles présentant un écoulement purulent ; cependant, les vaches atteintes ont un intervalle V-IAF augmenté par rapport aux vaches saines (Sheldon *et al.*, 2000).

Dans l'étude d'Opsomer *et al.*, (2000), la présence d'un écoulement vaginal anormal s'est révélée être un paramètre significatif de l'allongement de la phase lutéale. Le corps jaune synthétise de la progestérone plus longtemps, et d'après Lewis, (2003) sa concentration plasmatique est également plus élevée que celle d'une vache saine.

Les effets immunosuppresseurs de cette hormone sont connus depuis longtemps (Lewis, 2004 ; Singh *et al.*, 2008), alors que l'œstradiol permet de stimuler l'épithélialisation, la vascularisation et la production de mucus (Bondurant, 1999 ; Sheldon *et al.*, 2006 ; Azawi, 2008). L'allongement de la phase lutéale ainsi que la moindre concentration en œstradiol permettent donc d'expliquer pourquoi l'utérus peut être dépassé en cas de contamination bactérienne.

Il a également été démontré que le LPS a pour effet d'empêcher la libération hypothalamique de GnRH, donc de perturber la sécrétion de LH, qui inhibe le phénomène d'ovulation malgré la présence de follicules dominants (Sheldon *et al.*, 2000 ; Sheldon *et al.*, 2006 ; Dobson *et al.*, 2007 ; Azawi, 2008b). Ce bouleversement conduit à la formation de kystes folliculaires, cause d'anœstrus (Bonnett *et al.*, 1994 ; Lewis, 1997 ; Sheldon et Dobson, 2004).

- **Infertilité à chaleurs normales (repeat-breeding)**

Une femelle repeat breeder est définie comme une vache n'ayant pas été fécondée malgré 3 (ou plus) inséminations ou saillies, alors que les chaleurs sont détectées régulièrement. Ce syndrome touche un nombre non négligeable de bovins en France.

Azawi *et al*, (2008a) ont montré que parmi les bufflonnes repeat-breeders de leur étude (3 diagnostics de gestation négatifs ou plus), 76,3% présentent une endométrite clinique ou subclinique. L'utérus n'est pas apte à recevoir le conceptus, d'où leur retour en chaleur malgré plusieurs saillies par un taureau fertile. Ces observations sont confirmées et précisées par Hill et Gilbert, (2008), qui montrent que des embryons, lorsqu'ils sont cultivés sur des milieux conditionnés par des cellules utérines inflammées, présentent un développement retardé. Leur qualité est moindre en termes de quantité de cellules composant le blastocyste et le trophoblaste, au même stade de développement que des embryons cultivés avec un milieu normal. Le rapport [cellules du blastocyste / cellules du trophoblaste] est également plus élevé, ce qui indique que les cellules du trophoblaste devant constituer le placenta (pour sa partie embryonnaire) sont proportionnellement peu représentées.

Parallèlement à un ratio $PGE_2/PGF_{2\alpha}$ augmenté, chez certaines vaches, un défaut de PGE et de progestérone entrainerait également des conséquences lourdes en matière de mortalité embryonnaire précoce.

La concentration cytosolique des cellules de l'endomètre en PGE synthétase est diminuée chez les vaches atteintes d'endométrite (Gabler *et al*, 2009). Or, la PGE_2 est lutéotrope, donc nécessaire à la préservation du corps jaune, assurant le maintien de la gestation débutante jusqu'à la synthèse de progestérone par le placenta (Herath *et al*, 2009). Selon Sheldon *et al*, (2009a), les vaches cyclées malgré la présence d'une

inflammation utérine, présentent une concentration de progestérone plasmatique abaissée certainement en raison d'une taille plus faible du follicule préovulatoire, ce qui diminue fortement les chances de maintien de la gestation précoce.

Les vaches repeat breeders doivent donc faire l'objet d'une attention particulière concernant les endométrites cliniques, mais surtout subcliniques, car l'inclusion de ces femelles dans les programmes de reproduction est vouée à l'échec. Le diagnostic d'endométrite chez ces femelles est d'autant plus important si elles sont choisies pour recevoir des embryons afin d'augmenter le potentiel génétique de l'élevage (Gilbert *et al*, 1998).

La situation semble différer entre vaches laitières et vaches allaitantes. Il semblerait, que les retours en chaleur soient moins observés chez la vache allaitante que chez les vaches laitières, même pour celles qui présenteraient une endométrite. En effet, les résultats de l'expérience de Santos *et al*, (2009) montrent qu'entre 15 et 50 JPP, 77% des vaches sont diagnostiquées atteintes, mais qu'après 50 JPP, seulement 17% présentent une endométrite. Dans cette étude, les chances de fécondation du groupe témoin indemne d'endométrite clinique et subclinique et du groupe atteint n'ont révélé aucune différence significative. D'après les auteurs, ces résultats sont imputables au fait que les vaches allaitantes (ici de race Angus) se seraient débarrassées de l'infection avant la reprise de l'activité ovarienne, donc ne seraient plus atteintes au moment de la saillie.

III-2- A l'échelle du troupeau :

2-1- Diminution des performances de fertilité et fécondité :

La prévalence des endométrites dans un troupeau est extrêmement variable (de 2 à 40%) d'un élevage à un autre, mais également en fonction des études (Youngquist et Threlfall, 2007 ; Azawi *et al*, 2008b ; Gautam *et al*, 2009a). Dans les élevages fortement touchés, les paramètres de reproduction tels que la fertilité et la fécondité sont largement affectés.

En effet, les perturbations vues plus haut perturbent le bon déroulement d'un planning de reproduction, avec principalement, une tendance à l'anœstrus post partum (d'où une mise à la reproduction tardive), et des échecs de fécondation (Sheldon *et al*, 2009a).

Chez les vaches atteintes d'endométrite clinique, le taux de gestation est moins élevé d'environ 20%, et la moyenne des intervalles V-IAF sont allongés d'environ 30 jours (Sheldon et Dobson, 2004 ; Dobson *et al*, 2007 ; Gautam *et al*, 2009a). Les dégâts tissulaires causés par l'inflammation chronique peuvent également être mis en cause (Fournier et Chastant-Maillard, 2006), surtout en cas d'atteinte par une endométrite sévère, le pronostic quant à la carrière reproductrice de la vache examinée est alors réservé (Recorbet, 1987).

Ces vaches sont également moins fertiles, même après le traitement, certainement à cause de la persistance d'une endométrite devenue subclinique, et non détectée (Dobson *et al*, 2007). Pour Gilbert *et al*, (2005), 63% des vaches atteintes d'endométrite subclinique, et 89% des vaches saines sont gravides à 300 jours post partum, et 3 inséminations ont été nécessaires chez les vaches atteintes pour seulement 2 chez les vaches saines. Le taux de gestation suite à la première IA est de 11% chez les vaches présentant une endométrite subclinique, contre 36% pour les vaches saines. La conséquence de ces échecs est un allongement de l'intervalle V-IAF (Sheldon *et al*, 2009b).

Il semble que ces observations soient à considérer lors d'insémination sur chaleurs observées, et non après synchronisation. En effet, dans une étude de Kasimanickam *et*

al, 2006, les vaches atteintes n'ont pas un taux de gestation significativement différent de celui des vaches saines lorsque ces deux groupes sont synchronisés et inséminés. Cependant, les auteurs admettent que la taille de l'échantillon de cette étude était faible (n=275), et qu'une comparaison avec un lot témoin (non synchronisé) aurait été nécessaire pour conclure sur l'impact de la synchronisation.

Dans le cas d'une mauvaise détection ou d'une absence de traitement des endométrites, l'éleveur s'expose donc à deux problèmes majeurs : un allongement des intervalles vêlage – première insémination (V-IA1) et le délai séparant la première insémination et l'insémination fécondante (IA1-IAF). Or, ce sont, ces paramètres qui définissent la fécondité et la fertilité d'un élevage .

- **Coûts pour l'éleveur :**

L'absence ou la mauvaise détection des endométrites se répercute directement ou indirectement par des coûts importants pour l'éleveur.

L'impact financier des endométrites est considérable (Fonseca *et al*, 1983 ; Sheldon *et al*, 2009b) : la perte de production (veaux et lait) résulte d'une augmentation de l'infertilité.

Durant la période écoulée entre le vêlage et l'insémination fécondante, l'éleveur continue de nourrir et de soigner ses animaux, d'entretenir ses bâtiments (tableau 3), et d'investir dans l'insémination des vaches cyclées (tableau 4) présentant une endométrite non détectée. De plus, il est nécessaire de rappeler qu'environ 3% des vaches en France sont mises à la reproduction à plusieurs reprises sans résultat, et sont souvent destinées à la réforme par l'éleveur (Lewis, 1997 ; Sheldon et Dobson, 2004), entraînant un coût de renouvellement lui aussi élevé .

Les tableaux 3 et 4 résument les coûts imputables aux problèmes de reproduction en comparant 3 types de troupeaux « modèles » :

- Le troupeau « idéal » est celui dans lequel les vaches produisent 1 veau par an, suite à une seule insémination artificielle.

- Le troupeau « faible » est celui pour lequel 4 IA sont nécessaires par vache pour obtenir un veau. Les intervalles V-IAF et vêlage - vêlage (V-V) sont donc allongés.

- Le troupeau « moyen » se situe entre les deux troupeaux précédents. Il correspond davantage à la moyenne française en matière de performances de reproduction.

Grâce à cette comparaison, il est possible de situer un élevage de clientèle en fonction de ses propres performances de reproduction, et de tenter d'améliorer les paramètres les plus faibles (Hobé et Chastant-Maillard, 2009).

Les endométrites sont responsables d'une importante baisse de la fertilité et de la fécondité en élevage. Le vétérinaire est fréquemment appelé pour ces motifs, il est donc indispensable qu'il puisse diagnostiquer et traiter cette affection sur le terrain. De nombreuses techniques de diagnostic et le traitement sont à sa disposition et font l'objet d'une étude dans les deux parties suivantes.

Chapitre n° IV

Méthodes de détection des endométrites sur le terrain

Malgré les définitions proposées par Sheldon *et al*, (2006a) pour de nombreux praticiens et auteurs, les termes de métrite, endométrite, clinique ou subclinique se confondent encore. Il est ainsi difficile de connaître la prévalence exacte des endométrites à 21 JPP. D'après Lincke *et al*, (2007), la prévalence pourrait varier de 16 à 90%, selon les méthodes de détection et le moment de l'examen. C'est pourquoi il est important de savoir quand, et grâce à quels moyens, les endométrites peuvent être détectées par les vétérinaires en pratique courante.

Pour chaque technique de diagnostic, les femelles, debout, sont immobilisées par un moyen de contention (couloir, cornadis, salle de traite...) afin de faciliter la réalisation de l'examen gynécologique.

VI-1- Les critères de choix d'une technique diagnostique

Le choix d'une méthode diagnostique n'est pas chose aisée. Il repose sur la triple notion de rapidité de réalisation, de difficulté et d'exactitude. La notion de rapidité de réalisation est importante car dans le cadre des endométrites, plus le diagnostic sera posé précocement plus la mise en place d'un traitement se fera tôt et il sera alors plus efficace. C'est dans ce contexte que les contrôles d'involution utérine et donc les dépistages des endométrites notamment prennent toute leur importance dans le cadre des suivis de reproduction. La notion de difficulté est également essentielle car elle conditionne la mise en place de moyens et donc d'investissements fort différents. Enfin, la notion d'exactitude est également indispensable car elle conditionne le choix du traitement individuel le plus approprié et autorisera une quantification plus précise de la situation à l'échelle du troupeau.

Chaque méthode de diagnostic se caractérise par la notion de sensibilité (Se), de spécificité (Sp), de valeurs prédictives positives (VPP) et de valeurs prédictives négatives (VPN) ;

(Toma et *al.*, 2001). Elles se définissent par rapport à une méthode dite de référence (gold standard). Cette méthode est considérée comme celle offrant le maximum d'exactitude. Il peut s'agir d'un examen clinique ante ou post mortem, de l'opinion d'un expert, d'un résultat de laboratoire (l'examen cytologique endométrial) ou encore de l'effet de la pathologie sur des performances fussent-elles de reproduction.

2-L'anamnèse :

Il est indispensable de recueillir les commémoratifs de l'animal avant de réaliser des explorations complémentaires. Il faut questionner l'éleveur sur le passé récent de l'animal. Il faut ainsi chercher à connaître: la date de vêlage, le numéro de lactation, les modalités et les suites du vêlage (assistance, naissance gémellaire, rétention d'annexes fœtales), la date des dernières chaleurs et l'existence d'affections du postpartum, telles que métrites aiguës, cétozes et hypocalcémies. Ces informations constituent déjà un indicateur du risque probable pour une vache de contracter une infection utérine tardive (Studer et Morrow, 1978 ; Lewis, 1997 ; Han et Kim, 2005). Elles sont d'ailleurs largement utilisées dans les différents protocoles expérimentaux concernant le postpartum (Opsomer et *al.*, 2000 ; LeBlanc et *al.*, 2002 ; Kasimanickam et *al.*, 2005). Spécifique (90 %), la méthode est cependant peu sensible (37 %) et a donc une faible valeur diagnostique (Leblanc et *al.*, 2002).

3-L'examen général :

Tout aussi important que le recueil des commémoratifs, l'examen général se composera de la prise des fréquences respiratoire et cardiaque, de l'examen des muqueuses, de l'évaluation du comportement, de l'appétit, de la présence de boiteries, de la santé mammaire, de l'état corporel, de la présence d'écoulements anormaux ...

L'état général de l'animal n'est pas altéré lors de métrite chronique à l'inverse des métrites puerpérales où l'on observe fréquemment une augmentation de la température rectale, il sera alors intéressant pour le diagnostic de suivre celle-ci sur les dix premiers jours postpartum (Scott *et al.*,2006).

Un examen général révélant une quelconque anomalie doit donc orienter vers une autre affection que celle de métrite chronique et doit être complété par des examens complémentaires orientés et raisonnés.

4-La palpation transrectale :

La palpation transrectale est une des méthodes diagnostiques les plus utilisées en pratique. Cependant, son degré d'exactitude semble relativement limité étant donné les variations individuelles liées à l'involution utérine, la détermination précise de la taille, symétrie et consistance des cornes utérines, paramètres classiquement identifiés lors de la palpation du tractus génital. De plus, la capacité diagnostique varie selon les compétences et l'expérience de chacun (Lewis,1997).

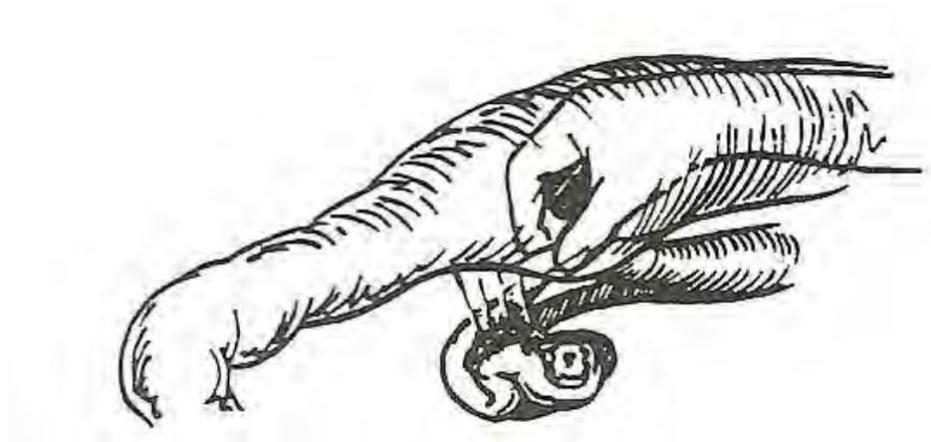


Figure n°16: Palpation des cornes utérines à travers la paroi du rectum (stevens&al1995)

L'examen s'attache à définir si l'involution utérine est normale ou pathologique. La palpation permet d'évaluer un volume, une consistance, un diamètre d'organes extérieurement non visibles. Elle peut ainsi mettre en évidence un utérus dont les cornes ont un diamètre et/ou une longueur augmentés, une consistance anormale ou d'objectiver une collection liquidienne lorsqu'elle est importante (métrite ou pyomètre). La métrite clinique chronique est définie par la présence d'un écoulement associé à un diamètre cervical supérieur à 7,5 cm (LeBlanc et *al.*, 2002 ; Sheldon et *al.*, 2006).

Il faut cependant associer ces observations à la phase du cycle ovarien de l'animal et/ou à la présence de kystes folliculaires et lutéaux sur les ovaires.

En cas de pyomètre, l'examen transrectal met en évidence des signes d'utérus de taille augmentée, de volume anormalement important de liquide utérin, de col fermé et la présence d'un corps jaune sur l'un des deux ovaires. Ce corps jaune «persistant» est palpé dans 96% des cas de pyomètre (Fazeli et *al.*, 1980 ; Jackson, 1977).

Stevens a décrit une consistance tubulaire des cornes utérines à la palpation et a pu distinguer la paroi intérieure de la corne (*Figure n°16*) ; (Stevens et *al.*, 1995). Il en a défini le terme de « lumière utérine palpable », qui serait associée à des changements pathologiques pouvant être corrélés à une infection subclinique.

La palpation des cornes utérines en vue d'évaluer leur diamètre ou leur consistance n'est pas suffisante pour porter avec certitude un diagnostic d'endométrite chronique (Foldi et *al.*, 2006 ; Sheldon et *al.*, 2006). Cette méthode manque d'exactitude quand il s'agit d'identifier les vaches présentant de l'infertilité due à une endométrite (Miller et *al.*, 1980). Très pratique, elle s'avère la moins sensible et la moins spécifique des méthodes possibles (Bretzlaff, 1987 ; Gilbert, 1992 ; Youngquist et Shore, 1997 ; Deguillaume, 2007). Ainsi, la corrélation entre le diamètre des cornes utérines et l'identification bactériologique serait comprise entre 0,17 pour la corne gauche et 0,22 pour la corne droite (Studer et

Morrow, 1978). De même, sur la base de 157 diagnostics d'endométrite chronique portés par palpation transrectale, un isolement bactérien sur liquide de lavage utérin n'a été posé que dans 22 % des cas (Youngquist et Shore, 1997). Référence faite au statut de gestation identifiée à cent-vingt jours postpartum, il s'avère que le diagnostic manuel d'une endométrite sur base d'un col de diamètre supérieur à 7,5 cm ou d'une augmentation du diamètre des cornes déterminé respectivement vingt à trente-trois jours et vingt-six à quarante jours postpartum, est une méthode peu sensible (0,17 à 0,21) mais très spécifique (0,88 à 1). Deguillaume dans une étude plus récente arrive aux mêmes conclusions (Deguillaume, 2007). Son association à la vaginoscopie ne contribue pas à améliorer les résultats (Leblanc et *al.*, 2002 ; Bonnett et *al.*, 1993).

La palpation transrectale présente cependant l'avantage de permettre dans certains cas l'extériorisation du contenu utéro-vaginal.

5-L'examen du contenu vaginal :

L'examen vaginal est complémentaire à l'inspection visuelle de la queue de l'animal, des traces sur le sol et de la palpation du tractus génital par voie transrectale. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, la palpation transrectale se réalise avant l'examen vaginal afin d'extérioriser un éventuel contenu anormal.

5-1-Méthode d'examen vaginal

L'examen vaginal se réalise classiquement au moyen d'un spéculum en plastique ou en carton en cas d'usage unique ou d'un vaginoscope constitué de deux ou trois valves en métal.

Il conviendra d'utiliser un spéculum de longueur adéquate pour visualiser le col utérin. Leur utilisation implique le respect d'une hygiène adéquate et d'une manipulation douce mais

ferme en vue d'éviter toute contamination complémentaire ou lésion du tractus génital postérieur. L'intérêt majeur de ces systèmes est leur faible coût et leur facilité de leur mise en place. Par ailleurs, ils permettent de caractériser la nature physiologique (muqueuse, muco-sanguinolente) ou pathologique (flocons de pus, mucopurulente, purulente, sanieuse) des écoulements présents dans le vagin. Enfin, il est possible ainsi de confirmer la présence éventuelle d'un pneumo ou urovagin ou de lésions cervicales ou vaginales.

L'examen manuel au moyen du bras revêtu d'un gant lubrifié est encore largement utilisé par les praticiens. Il a pour but de recueillir au moyen de la main d'éventuels écoulements présents dans la cavité vaginale (*Figure n°18*). Il ne dispense pas son utilisateur de respecter les mesures d'hygiène minimales. Il est sans effet sur le risque de contamination de l'utérus (pour autant qu'une hygiène vulvaire soit respectée). Il peut se traduire par une augmentation de la concentration des protéines de l'inflammation aiguë et retarder l'involution utérine (Sheldon et *al.*, 2002). Il est également possible d'utiliser le système Metrichick® (*Figure n°17*). Appelé aussi «bâton à mucus» en Allemagne ou encore à «racleur à yaourt» en Hollande, il a été mis au point en 2002 par la firme Simcro en Nouvelle Zélande pour permettre aux éleveurs de détecter plus aisément les endométrites. Il consiste en un système métallique d'une longueur de 50 cm doté en son extrémité d'une sphère en caoutchouc (40 mm) permettant de retirer de la cavité vaginale le contenu éventuellement présent. Le système ne nécessite aucune source lumineuse et permet un examen à distance de l'animal. Son prix (75 Euros) est abordable. Son emploi implique cependant une utilisation hygiénique et souple pour éviter contaminations et lésions vaginales. La capacité diagnostique de la méthode n'est pas significativement différente de celle offerte par la vaginoscopie (Mee, 2007).



Figure n°17: Métrichéck®



Figure n°18: Ecoulement purulent recueilli à l'aide d'un gant lubrifié (ENVA, 2009)

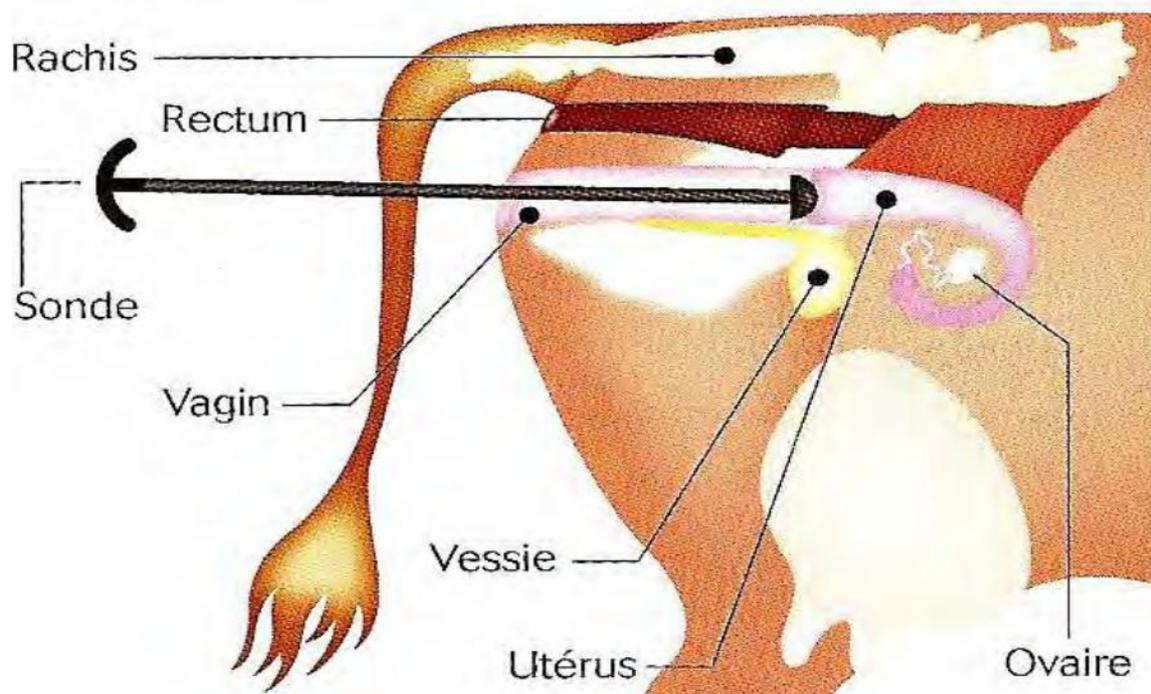


Figure n°19: Principe de la mise en place de la sonde intravaginale Métrichex® (Mee,2007)

Analyses qualitatives des écoulements :

Une fois l'écoulement recueilli, différentes analyses peuvent être entreprises selon que l'on cherche à quantifier la nature des sécrétions, la teneur en matériel purulent ou à doser des immunoglobulines.

Le mucus vaginal recueilli peut être classé en différentes catégories selon la proportion et le volume de pus. La classification de Williams est présentée dans la figure 26 (Williams et *al.*, 2005).



Proportion de pus :

0 point : Mucus clair et translucide

1 point : Mucus contenant des flocons blancs

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

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

Odeur de pus :

0 point : Odeur normale

1 point : Odeur fétide

Figure n°20: Classification du mucus vaginal proposé par Williams et al. (2005)

La validation des scores de mucus et d'odeur proposée a été réalisé dans le cadre d'une étude relative à 200 vaches Holstein, chaque prélèvement ayant fait l'objet d'une analyse bactériologique. La présence possible d'une infection utérine est associée au score quantitatif attribué à l'écoulement examiné. Ainsi, une concentration en pathogènes intra-utérins reconnus (*Arcanobacter pyogènes*, *Proteus* et *Fusobacterium necrophorum*) est corrélé avec des sécrétions allant de mucopurulente à purulentes. En revanche, la présence de *Streptococcie* et de *Staphylococcie* coagulase négatifs n'est pas associée avec un aspect anormal des sécrétions (Dohmen et al, 1995 ; Williams et al, 2005). Le caractère malodorant des sécrétions intra-utérines est associé à la présence quantitative de pathogènes intra-utérins reconnus telles que des bactéries anaérobies et *Arcanobacter pyogènes*. Ces observations confirment celles réalisées antérieurement sur des vaches atteintes de métrite chronique (Dohmen et al., 1995). Ainsi, ces auteurs ont montré une augmentation de la prévalence d' *A. pyogènes* et des bactéries anaérobies à Gram négatifs (*Prevotella spp*, *Bacteroides spp*, *Fusobacterium necrophorum*) lorsque le caractère pathologique macroscopique des sécrétions augmentait (trace de pus - mucopurulents - purulent -malodorant avec traces de sang).

5-2-Intérêt diagnostique de l'examen vaginal :

L'examen vaginal est plus apte que l'inspection visuelle à identifier les animaux présentant une endométrite (Dohmen et al., 1995 ; LeBlanc et al., 2002). Dans certains cas il peut s'accompagner de 9 % de faux négatifs (Kasamanickam et al., 2004). La capacité de l'examen vaginal à identifier les animaux présentant une endométrite (sensibilité) est de 0,61 et celle à identifier les animaux ne présentant pas d'endométrites (spécificité) est de 0,87, les valeurs prédictives positive et négative étant respectivement égales à 0,88

et 0,59 (Mee, 2007). Comparée à une cytologie réalisée au moyen d'une cytobrosse, la sensibilité de la vaginoscopie serait de 12 à

53,9 et la spécificité de 90 à 95,4 (Barlund et *al.*, 2008). Comparé à l'examen échographique de l'utérus (méthode de référence considérée), l'examen vaginal réalisé au moyen du Métrichcek® ou d'un vaginoscope s'avère être plus exact que la palpation transrectale (Mee, 2007). Il offre par rapport à l'examen bactériologique l'avantage d'être plus pratique et moins onéreux tout en étant aussi fiable. Ainsi, dans le cas d'écoulements mucopurulents ou purulents observés trente jours après le vêlage, la présence de bactéries confirme le diagnostic dans respectivement 64 et 74 % des cas. De même, la présence d'un écoulement purulent est étroitement corrélée à la présence d'*Actinomyces pyogènes* (Miller et *al.*, 1980 ; Dohmen et Lohuis, 1995). A l'inverse, celle d'*E. coli* ou des *Streptocoques* tend à diminuer lorsque l'écoulement vaginal devient purulent.

Il semble donc que le vaginoscope constitue un moyen optimal de dépistage des endométrites cliniques et son usage ne peut qu'être encouragé (Leblanc et *al.*, 2002 ; Sheldon et Noakes, 1998 ; Barlund et *al.*, 2008). Il n'est pas inutile de rappeler que dans certains cas l'endométrite ne s'accompagne d'aucun signe clinique détectable par l'observation des sécrétions vaginales. Ainsi, Kasamanickam a réalisé sur 228 vaches considérées comme normales après examen vaginoscopique entre vingt et trente-trois jours postpartum, des examens cytologiques au niveau de l'endomètre et des échographies pour détecter la présence de fluides dans l'utérus (Kasamanickam et *al.*, 2004). Un examen cytologique positif, ainsi que la détection de fluides dans l'utérus, ont été associés à une diminution conséquente des performances de reproduction. Sur la base de ces critères de diagnostic la prévalence d'endométrites subcliniques serait de 45%. L'étude ne renseigne malheureusement pas les données bactériologiques. Néanmoins, le traitement intra-utérin des animaux au moyen de céphapirine s'est révélé favorable ce

qui laisse supposer la présence dans l'utérus de bactéries sensibles à ce germe (Kasimanickam et *al.*, 2004 ; Kasimanickam et *al.*, 2005). Comparé à l'examen cytologique d'un prélèvement réalisé au moyen d'une cytobrosse, l'examen vaginal a une sensibilité de 53,9 % et une spécificité de 95,4 % (Barlund et *al.*, 2008).

6-L'examen bactériologique :

La bactériologie est l'examen qui certifie la présence ou l'absence d'un germe dans l'utérus.

6-1-Méthode d'examen vaginal :

La difficulté réside dans l'interprétation du résultat et dans la discrimination des germes pathogènes ou opportunistes. Il existe deux méthodes qui permettent la mise en culture de prélèvements utérins : le recueil d'un fragment d'endomètre par biopsie ou l'écouvillonnage de la paroi à l'aide d'un coton.

6-2-Ecouvillon utérine :

La vulve de chaque vache doit être soigneusement désinfectée puis l'écouvillon protégé par une capsule stérile est inséré à travers le canal cervical jusqu'à la lumière utérine, guidé par la palpation transrectale. Une fois dans l'utérus, l'écouvillon, découvert de sa gaine protectrice est déplacé deux centimètres en avant de la bifurcation des cornes et mis en contact avec l'endomètre utérin. Avant son retrait définitif, le coton est réintégré dans sa gaine protectrice. De façon stérile,

l'écouvillon est placé dans un milieu de transport amies avec charbon. Le transport vers le laboratoire ne doit pas excéder une durée de 24 h.

6-3-Biopsie utérine :

Tout en manipulant le col de l'utérus à travers le rectum, l'instrument stérilisé est introduit par voie vaginale, à travers les replis du col puis, successivement, à l'intérieur de chacune des cornes utérines, trois à cinq centimètres en avant de la bifurcation. La pointe est ouverte et, grâce à la main présente dans le rectum, le fragment de muqueuse est pressé à travers les dents de la mâchoire de l'instrument qui se referment autour. Après extraction du système, le prélèvement est immédiatement placé dans une solution formolée fixatrice et conditionné afin d'être envoyé pour analyse microscopique à un laboratoire d'anatomopathologie.

6-4-Culture au laboratoire :

Chaque prélèvement est ensemencé sur gélose au sang puis cultivé à 37°C pendant 48 h en conditions aérobies et pendant une durée de sept jours pour l'anaérobiose. Les bactéries sont identifiées selon les critères suivants: caractéristiques morphologiques des colonies, coloration de Gram, morphologie des bactéries, capacités d'hémolyse, profils biochimiques (système API ; BioMerieux, Marcy-L'étoile, France) et autres tests.

7- L'examen anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique implique la réalisation d'un prélèvement au moyen d'une pince à biopsie utérine. La méthode est identique à celle du prélèvement en vue de réaliser un examen bactériologique.

La biopsie utérine est considérée comme la méthode standard pour caractériser l'état d'inflammation d'une muqueuse. La signification des cellules inflammatoires doit

toujours être considérée en relation avec la phase du cycle au moment de la biopsie (de Bois et Manspeaker,

1986). Des polynucléaires neutrophiles peuvent être présents à la surface de l'épithélium, du stroma ou autour des conduits glandulaires, de façon physiologique, durant la relative courte période (environ deux jours), qui précède et qui suit l'œstrus (Studer et Morrow, 1980 ; de Bois et Manspeaker, 1986). En dehors de ce moment, les cellules lymphocytaires sont présentes en faible nombre dans l'épithélium de la muqueuse utérine.

Les cas modérés et sévères de métrites chroniques sont plus faciles à diagnostiquer sur la base d'une augmentation du nombre de cellules inflammatoires à travers le *stratum compactum* et la couche spongieuse. Les cellules inflammatoires sont en faible proportion dans les cas de métrites chroniques moins sévères (de Bois et Manspeaker, 1986). L'inflammation du *stratum compactum*, augmente le risque pour une vache d'exprimer des mauvaises performances de reproduction (Bonnett et *al.*, 1993). Concernant le nombre de foyers lymphocytaires, il semble devoir être considéré comme pathologique et moins favorable à un bon pronostic pour Studer et Morrow (1980) alors que leur présence diminue les risques de mauvaises performances de reproduction pour Bonnett (Bonnett et *al.*, 1993).

Dans l'étude de Bonnett, l'analyse des variables histologiques et les prédictions concernant les performances de reproduction des animaux, se sont avérées exactes dans 78% des cas. L'examen histologique de la muqueuse utérine possède une relativement bonne spécificité (évaluée à 90%) et une sensibilité modérée de 63% dans l'évaluation des performances de reproduction (Bonnett et *al.*,

1993). Concernant l'évaluation des métrites chroniques peu agressives, le faible nombre de cellules inflammatoires dans l'épithélium et le *stratum compactum* utérin peut engendrer un

sous diagnostic des cas, donc générer de faux négatifs (De Bois et Manspeaker, 1986). L'innocuité de cette technique est encore discutée. Plusieurs publications (Mc Queen, 1967 ; de Bois et Manspeaer,1986) constatent l'absence de conséquences néfastes sur les performances de reproduction. Les lésions résultant d'une biopsie guérissent vite. Les hémorragies, qui arrivent parfois, sont de faible importance et ne semblent présenter aucune conséquence clinique (Mc Queen, 1967). D'autres auteurs constatent que la réalisation de la biopsie altère la fertilité des animaux (Miller et *al.*, 1980 ; Bonnett et *al.*, 1988 ; Bonnett *et al.*, 1993 ; Lewis, 1997).

La facilité d'emploi et le coût de cette technique restent discutés alors que sa valeur pronostique semble tout à fait justifiée. La biopsie est l'examen de choix dans l'évaluation de l'inflammation de l'endomètre. Son utilisation à grande échelle est cependant limitée en raison du risque d'altération des performances de reproduction.

8- L'examen cytologique :

8-1- Matériel et méthodes de l'examen cytologique :

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

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

al., 2005 ; Gilbert et *al.*, 2005). Le surnageant sera éliminé et le culot de centrifugation étalé sur une lame après sa remise en suspension dans une petite quantité de liquide.

Les cellules endométriales peuvent également être récoltées au moyen d'une cytobrosse (CML, Nemours, France 20 Euros pour 100 cytobrosses) ; (*Figures n°21 et n°22*). Celle-ci, coupée à 8 cm est fixée sur un pistolet d'insémination de 50 à 65 cm de long et 3 mm de diamètre interne. L'ensemble est placé dans une gaine plastique d'insémination pour rigidifier l'ensemble et protéger la cytobrosse puis dans une chemise sanitaire pour éviter la contamination vaginale. Cette chemise est perforée lors du passage cervical du pistolet d'insémination. Puis la gaine plastique est rétractée afin d'exposer la cytobrosse à la muqueuse utérine. Un mouvement de rotation est ensuite appliqué à la brosse, au contact de l'endomètre utérin. La cytobrosse est alors roulée sur une lame et le frottis ainsi obtenu est fixé ou non au moyen d'une bombe fixatrice.

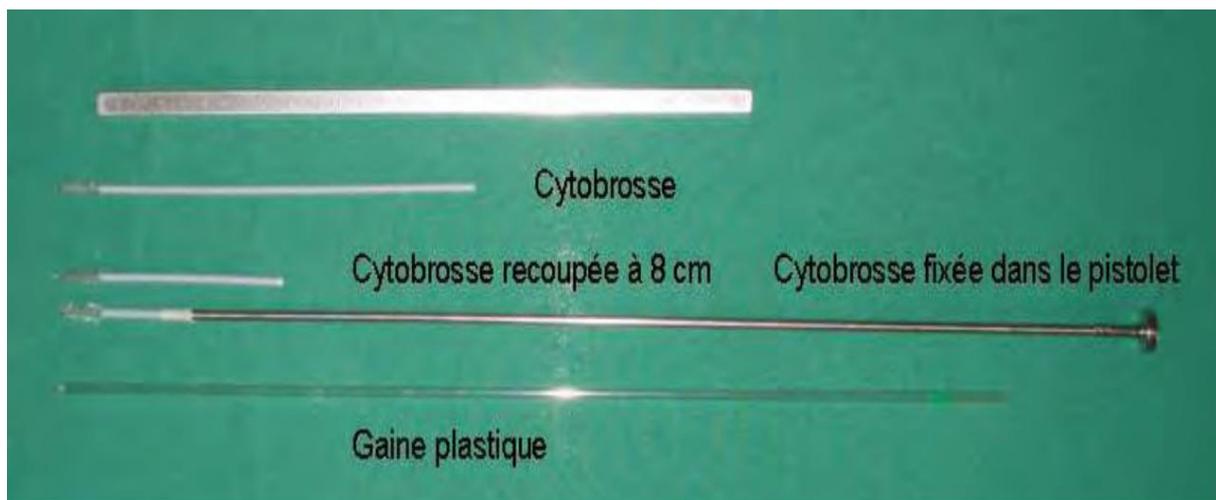


Figure n°21: Matériel d'utilisation de la cytobrosse (Deguillaume, 2007)



Figure n°22: Cytobrosse et système de fixation au pistolet d'insémination (Deguillaume, 2007)

Quelle que soit la méthode de prélèvement des cellules, les frottis obtenus seront colorés au Giemsa (Figure n°23). L'évaluation implique le comptage d'un minimum de 100 cellules aux grossissements 400 et 1000 à immersion pour déterminer le pourcentage de polynucléaires neutrophiles. Un double comptage peut être réalisé. Il est également possible d'estimer la quantité de leucocytes au moyen d'une bandelette urinaire (bandelette Multistix®) placée dans le liquide de drainage récolté (Santos et al., 2006).

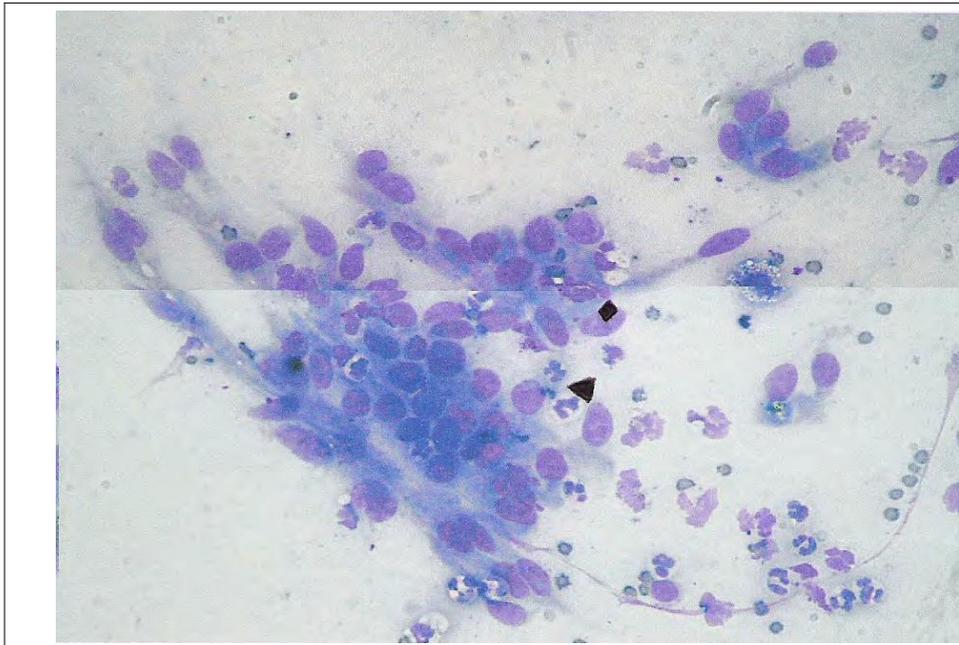


Figure n°23: Examencytologique d'un frottis utérin obtenu par cytobrosse. Frottis utérin avec inflammation, avec présence de polynucléaires neutrophiles (◄) autour des cellules épithéliales(◆) (Deguillaume,2007).

DATE EXAMEN	% PNN	AUTEUR	TECHNIQUE DE RECUEIL
20-33 jours postpartum	≥ 18%	Kasimanickam et <i>al.</i> (2004)	Cytobrosse
34-47 jours postpartum	≥ 10%	Kasimanickam et <i>al.</i> (2004)	Cytobrosse
40-60 jours postpartum	≥ 5%	Gilbert et <i>al.</i> (2005)	Lavage utérin

Tableau n°3: Seuils proposés pour la définition des métrites chroniques cliniques et sub (Gilbert et al.,2005)

9- L'examen échographique :

L'échographie est couramment utilisée par les vétérinaires praticiens dans le domaine de la reproduction. Elle est utilisée comme technique d'observation de l'activité ovarienne et pour le diagnostic précoce de gestation.

Après localisation de l'appareil génital par palpation transrectale, la sonde de 5 à 8 MHz, préalablement lubrifiée, est introduite avec délicatesse, en s'assurant de ne pas faire rentrer d'air dans le rectum ce qui provoquerait un pneumorectum et compromettrait la reconnaissance des organes internes. Un contact proche entre sonde et organes génitaux permet une meilleure qualité d'image. Pour échographier l'utérus dans sa globalité, sa rétraction vers la cavité pelvienne et, si possible, sa flexion, sont nécessaires pour le déplacement de la sonde le long des différentes structures.

L'endométrie est habituellement diagnostiquée par échographie au travers de la mise en évidence de liquides utérins avec des particules échogènes en suspension. La facilité du diagnostic dépend de la quantité de liquides présents et donc du degré de l'endométrie. L'image la plus caractéristique est donc celle du pyomètre (*Figure n°24*) ; le contenu utérin est alors hétérogène et d'aspect floconneux (Foldi et *al.*, 2006 ; Shledon et *al.*, 2006). Il est possible par pression de la sonde de mettre les flocons en mouvement. La densité des flocons est très variable, parfois très faible, rendant la confusion possible avec l'urine; la paroi utérine est épaissie.

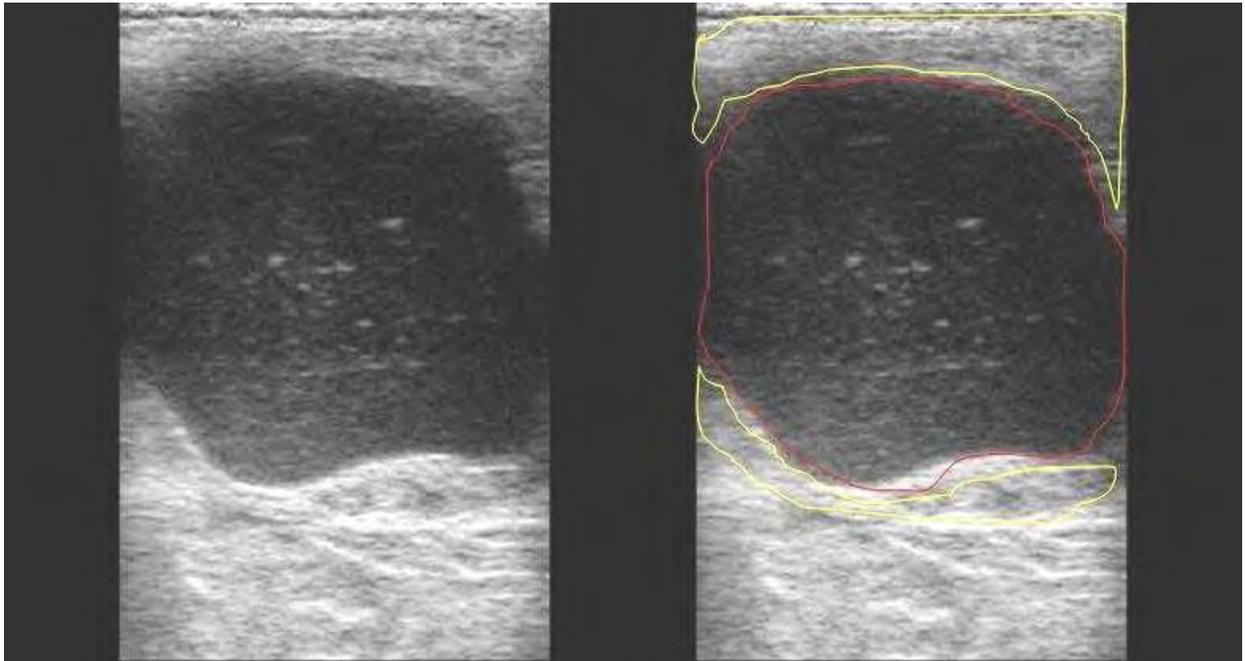


Figure n°24 :Image échographique d'un pyomètre (la ligne jaune identifie les contours de la paroi utérine et la ligne rouge le contour de la cavité utérine distendue)(Hanzen,2009).

De plus, ces images sont systématiquement couplées à la présence d'une structure lutéale sur l'un des deux ovaires (*Figure n°25*).

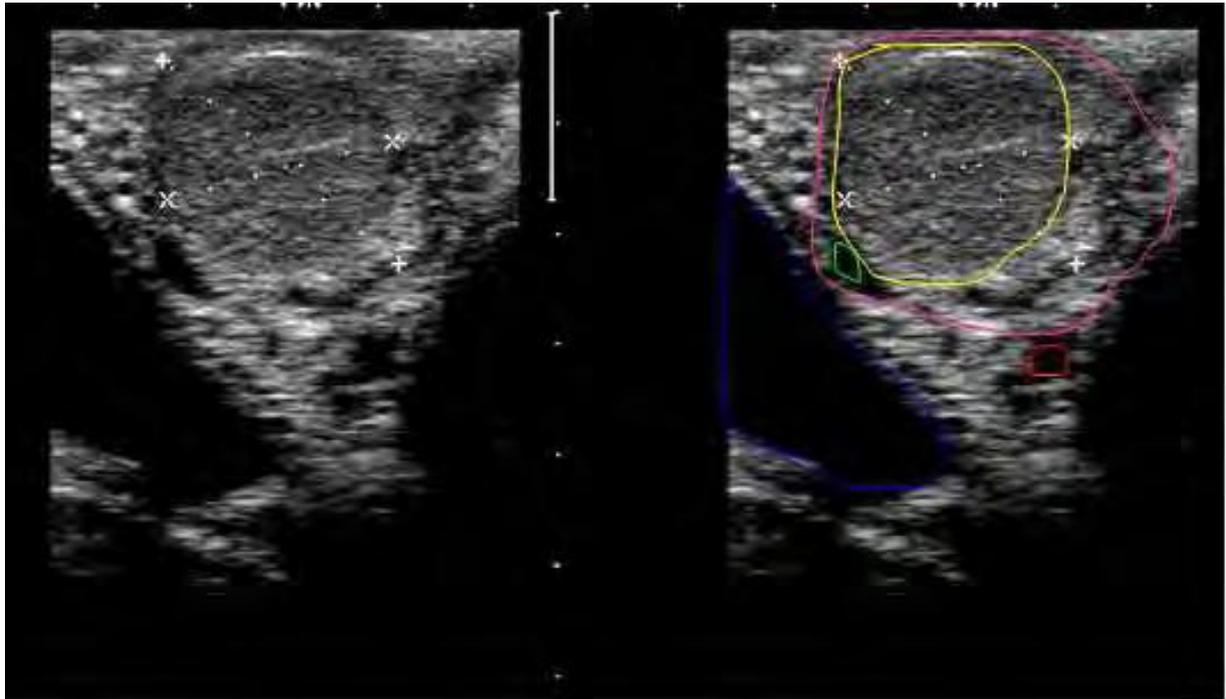


Figure n°25: Image échographique d'un corps jaune (le corps jaune est délimité par la ligne jaune, l'ovaire est délimité par la ligne rose, la ligne bleue délimite la vessie) (Hanzen, 2009).

En cas d'endométrite chronique, l'accumulation de pus est moins importante que lors de pyomètre. On peut néanmoins, dans certains cas, observer une zone anéchogène en partie crâniale et déclive de l'utérus dont la lumière revêt le souvent une forme en étoile (*Figure n°26*). Le pus apparaît non homogène et floconneux. Cependant, il semblerait que les images échographiques anormales identifiées (images en éponge, en cocarde, en ligne, en étoile) ne sont que peu associées à la présence d'une infection. Leur interprétation devrait davantage tenir compte des structures ovariennes associées (Deguillaume, 2007).

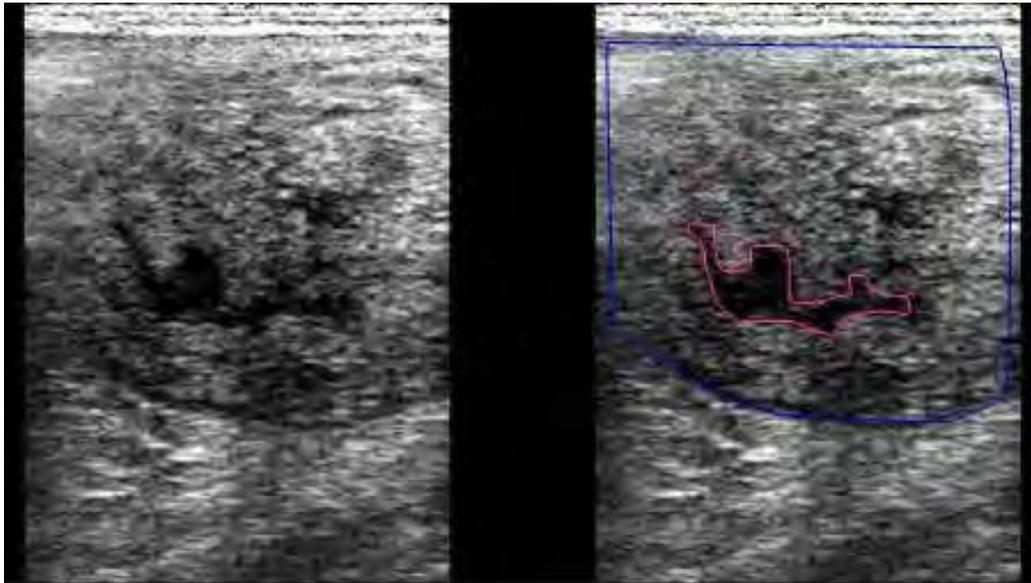


Figure n°26: Image échographique d'une endométrite chronique (la ligne bleue identifie les contours de la paroi utérine et la ligne rouge le contour de la cavité utérine en étoile)
(Hanzen, 2009)

L'échographie autorise une détection des changements du tractus génital que ne permet pas la palpation transrectale (Mee et *al.* 2005). La valeur diagnostique de l'échographie, autant en médecine humaine que vétérinaire, repose sur l'habileté et l'habitude du praticien. Les résultats et les conclusions sont « opérateur-dépendant ». Le diagnostic différentiel de la métrite ou du pyomètre doit se faire avec toutes les situations où du liquide peut se rencontrer dans l'utérus, par raison physiologique ou pathologique. C'est le cas de l'œstrus, du kyste folliculaire, de la gestation et de la mortalité embryonnaire. Pour établir un diagnostic, il est donc indispensable de savoir différencier un contenu utérin pathologique, d'un contenu normal non-échogène, associé à un organe, une gestation ou un *œstrus* (Youngquist, 1997).

10- Les examens biochimiques :

10-1- Dosage de l'hydroxyproline :

Le collagène utérin est riche en glycine et en hydroxyproline. L'involution utérine met en œuvre une activité collagénase. Le collagène est dégradé, libérant dans le sang la glycine et l'hydroxyproline. Leur dosage est un marqueur de l'avancement de l'involution utérine.

Les taux circulants d'hydroxyproline et de glycine augmentent durant la première semaine qui suit le vêlage. En cas de retard du processus d'involution, le catabolisme du collagène utérin est ralenti et les taux d'hydroxyproline et de glycine restent faibles (Badinand, 1981). La solubilité du collagène de l'utérus et les taux d'hydroxyproline et de glycine sont fonction de l'involution utérine et peuvent être utilisés comme indicateurs de la rapidité et du déroulement normal de l'involution utérine (Badinand, 1981).

La recherche du constituant du collagène dans le sang des bovins est un élément intéressant de l'étude de l'involution utérine. Par contre, il ne permet en aucune mesure d'attester de la présence d'une infection utérine. Cependant, le retard d'involution utérine étant un facteur favorisant l'apparition de métrites, le test trouve dans cette information tout son intérêt. Le dosage du taux circulant d'hydroxyproline est un bon critère de suivi de l'involution utérine, mais il n'est malheureusement plus réalisé actuellement.

10-2- Dosage des prostanoides

La synthèse utérine des prostanoides (prostaglandines et leucotriènes), varie considérablement entre avant et après le vêlage (Lewis et al. 1998). Leur rôle étant important dans le mécanisme d'involution utérine, il est intéressant d'étudier leurs variations en cas d'infections utérines.

10-2-1- Dosage PGF2 α et de son métabolite, le PGFM

La demi-vie de la prostaglandine F2 α étant très courte, c'est le PGFM, métabolite stable de la PGF2 α , qui est détecté dans le sang veineux.

La concentration en PGFM est un indicateur de la sécrétion de PGF2 α chez les bovins. Le PGFM augmente considérablement avant le vêlage (Eley et *al.*, 1981). La diminution de sa concentration est corrélée avec l'involution utérine chez les vaches normales. La concentration Atteint un niveau basal aux environs du vingtième jour postpartum, au moment où l'involution est complète (Lewis et *al.* 1998). En raison de son action pro-inflammatoire, son évolution suit celle de la présence de bactéries utérines. En effet, une étude de Del Vecchio montre qu'une inoculation intra utérine de bactéries augmente la concentration sanguine en PGFM et modifie le profil de sa courbe. La mesure de la concentration en PGFM est donc un indicateur de l'infection utérine chez les bovins (Del Vecchio et *al.* 1992 ; Youngquist, 1997).

Selon Watson, Manns et Youngquist, la concentration de PGFM permet de diagnostiquer les animaux atteints de pyomètre et de métrites chroniques ; leur niveau basal est alors plus élevé en PGFM que chez les vaches saines (Watson, 1984 ; Manns et *al.*, 1985 ; Youngquist, 1997). Cependant, Del Vecchio réfute cette idée (Del Vecchio et *al.* 1992) et a prouvé que les vaches atteintes de pyomètre présentaient les mêmes concentrations que les vaches non infectées. Chez les vaches diagnostiquées avec un utérus anormal par palpation transrectale, la concentration plasmatique en PGFM n'est pas plus élevée que chez les vaches saines (Archbald et *al.*, 1998).

En fait, la sécrétion prolongée de PGF2 α à un niveau supérieur au niveau basal, ne suffit pas à elle seule à mettre en évidence un retard d'involution utérine et l'apparition de métrites.

Le bon déroulement de l'involution dépend, en réalité, de l'équilibre entre prostaglandines F2 α et prostaglandines E2.

10-2-1- 1- Dosage PGE2 et évaluation du rapport PGFM/PGEM :

De la même façon, le dosage du métabolite PGEM reflète l'évolution de la sécrétion de prostaglandine E2.

PGE2 a une activité anti-inflammatoire. Une production placentaire plus élevée de PGE2 est observée lors de rétention placentaire. Ce n'est donc pas la sécrétion élevée et prolongée de PGF2 α qui retarde l'involution mais bien la diminution du rapport PGFM/PGEM (Slama et al. 1991 ; Chastant-Maillard et Aguer, 1998).

Il est donc envisageable d'évaluer la qualité de l'involution utérine en mesurant le rapport PGFM/PGEM : une valeur basse attesterait alors d'une involution utérine retardée (son rapport est voisin de un contre vingt chez les vaches en bonne involution) ; (Slama, 1996).

10-2-1-2- Evaluation du rapport LTB4/PGE2 :

La présence de contaminants tels que *E. coli*, diminue la synthèse utérine de LTB4, mais non celle de PGE2. La diminution du rapport LTB4/PGE2 peut également être associée aux infections utérines et à l'involution retardée (Slama, 1996). Comme le laisse supposer l'étude de Schenkelaars et Bonta (1986), le rapport LTB4/ PGE2 peut servir à déterminer le degré de l'activité phagocytaire des macrophages, en particulier au cours de l'involution utérine.

L'étude de ces rapports permet de mettre en évidence une perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique, responsable d'une immunosuppression lors du processus d'involution utérine (Slama, 1996 ; Chastant-Maillard et Aguer, 1998), mais aucune étude de terrain n'a correctement évalué la pertinence de ces dosages pour le diagnostic des métrites chroniques.

10-3- Dosage de la progestérone :

Hormone sécrétée par le corps jaune, la progestérone (P4) signe la reprise d'une activité cyclique.

Les taux de progestérone, élevés pendant la gestation, commencent à diminuer environ quinze jours avant le vêlage, restant à des niveaux très faibles ($<0,7$ nmol/L) pendant la période d'inactivité ovarienne qui suit la parturition. Puis une augmentation ($>1,0$ nmol/L) intervient après la première ovulation et se maintient jusqu'à la lutéolyse. Une vache qui n'ovule pas conserve un niveau basal d'une valeur inférieure à $0,7$ nmol/L (Bekana et *al.*, 1996). Le dosage de la progestérone est donc un indice de la reprise de la cyclicité post-partum. En ce qui concerne les métrites, la concentration sanguine moyenne en progestérone est supérieure chez les vaches atteintes de pyromètre (diagnostiquées par palpation transrectale) que chez les vaches cliniquement saines ($30 \pm 1,0$ nmol/ml contre $17 \pm 0,8$ nmol/ml avec $P < 0,005$) ; (Mortimer et *al.*, 1983).

Le dosage de la progestérone n'est pas spécifique des infections de l'utérus :

Un grand nombre de techniques existent pour le diagnostic des métrites chroniques de la vache. Une enquête réalisée en 2008 par la SNGTV rapporte que les examens les plus couramment mis en œuvre sont l'examen vaginal et la palpation transrectale du tractus génital avec, respectivement, 83% et 75% des vétérinaires sondés utilisateurs de ces techniques. L'échographie transrectale est peu utilisée (14% des vétérinaires) ; (Charpentier, 2009).

Face à l'incertitude qui accompagne le résultat de chaque examen, on peut envisager d'associer plusieurs techniques pour augmenter la fiabilité du diagnostic des endométrites.

L'association de l'examen échographique à la palpation transrectale ou à l'examen du mucus vaginal conduit à une perte de précision du diagnostic avec une augmentation du nombre de faux positifs. Par contre, la combinaison de la palpation transrectale et de l'examen

vaginal apporte une plus-value aux résultats de la palpation transrectale seule: 83 % des animaux malades sont détectés contre moins d'un tiers avec les critères de la palpation transrectale. Par ailleurs, le nombre d'animaux « faux positifs » est proche des deux configurations (54 vs 44%).

Inversement, l'utilisation combinée des critères de palpation transrectale (diamètre des cornes et diamètre du col) avec l'examen vaginal n'améliore pas la valeur diagnostique de l'examen des sécrétions vaginales seul.

La multiplication des techniques diagnostiques n'est pas une solution à l'amélioration de l'exactitude du résultat. Les erreurs propres à chaque test s'ajoutent et le nombre de « faux positifs » est généralement augmenté (Deguillaume et Chastant-maillard, 2009) .

Pour conclure, parmi les nombreuses techniques diagnostiques citées, l'examen cytologique utérin reste le meilleur. Il permet d'évaluer, de façon fiable, la présence d'une inflammation de l'endomètre. Cependant, en raison d'une grande difficulté d'utilisation et d'un délai entre le prélèvement et l'obtention des résultats, son développement dans les conditions de terrain reste limité.

L'examen du contenu vaginal permet une bonne identification des vaches atteintes d'endométrite, sans générer un nombre trop important de « faux-positifs » (Deguillaume et Chastant-maillard, 2009).

Chapitre n° V

Etio-pathogénie des endométrites

V- Agent responsables de métrites :

Un vêlage difficile, une rétention placentaire, des lésions inflammatoires, des déchirures vaginales ou des lésions utérines sont des facteurs déclenchant des métrites. Le point de départ des métrites est rarement d'origine infectieuse, mais les surinfections bactériennes sont la règle.

V-1- Les facteurs déterminants :

De nombreuses études ont été consacrées à l'étude de la flore bactérienne du tractus génital au cours du post-partum et chez les repeat-breeders. Les germes identifiés sont classiquement reconnus comme étant les facteurs déterminants responsables des infections utérines. Spécifiques ou non du tractus génital, ils sont de nature bactérienne ou virale. Chez les repeat-breeders, la fréquence des examens bactériologiques positifs s'est avérée comprise entre 34 et 95 %, et ont ainsi été rendus responsables de métrites, divers micro-organismes tels que les virus et plus particulièrement le BHV- (Bovine Herpes Virus) dont le rôle immunodépresseur est depuis longtemps reconnu, *Leptospira species*, *Vibrio Foetus*, *Trichomonas foetus*, *Brucella abortus*, *Haemophilus somnus*, *Mycoplasma species* et *Ureaplasma species*. Par ailleurs, de multiples bactéries commensales ou non du tractus génital, Gram positif et Gram négatif, aérobies ou anaérobies ont été identifiées avec une fréquence variable selon les auteurs, dans des prélèvements utérins effectués au cours des premières semaines suivant le vêlage. Parmi les plus fréquentes, il convient de mentionner *Streptococcus species*, *Clostridium species*, *Pasteurella species*, *Staphylococcus species*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides species* et *Proteus species*. Certains germes sont d'avantage rendus responsables de manifestations cliniques : *Escherichia coli*, *Fusobacterium necrophorum*, *Arcanobacter pyogènes* et *Prevotella melanogenicus*.

Quelques études plus spécifiques ont comparé la bactériologie des vaches normales, avec celles à endométrites aiguës et endométrites chroniques. Elles démontrent en cas d'endométrites l'importance respectivement de *Arcanobacter pyogènes* et de *E. Coli* en cas d'endométrites aiguës et des bactéries anaérobies gram négatives telles que *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella spp.* *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.* En cas d'endométrites Chroniques (HANZEN, 2009).

bactéries	Vaches normales (n=40)	Mérite chronique (n=101)
	10 jours postpartum	21 jours postpartum
<i>Arcanobacterium pyogènes</i>	35%	65%
<i>Escherichia coli</i>	55%	36%
Anaérobies à Gram négatif	10%	80%
<i>Streptococcus spp.</i>	88%	18%
Aérobies à Gram positif (<i>Peptostreptococci</i>)	20%	21%
Autres (<i>Staph spp.</i> <i>Lactobacillus spp.</i> <i>Bacillus spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Clostridium spp</i>)	43%	9%

Tableau n°4:Fréquence (%) d'isolement des germes chez des vaches à métrites chroniques et chez des vaches normales (Huszenicza et al, 1999; Dohmen et al, 1995)

V-2- les facteurs prédisposants :

2-1- facteurs liés à l'animal :

2-1-1 - Influence du rang de vêlage :

Selon les auteurs, les avis sont partagés à ce sujet. FRANCOZ observe un taux supérieur de métrites chez les primipares que chez les multipares (FRANCOZ, 1970 cité par

WATELLIER, ,2010), alors que BEN DAVID (1967) observa l'inverse. L'involution utérine chez les primipares est plus rapide que chez les multipares. A l'opposé, les vaches ayant déjà vêlé ont été plus souvent en contact avec des bactéries et ont présenté un état d'immunité supérieur à celui des génisses. Chez celles-ci, l'absence d'immunité annule sans doute l'effet bénéfique d'une involution rapide. De plus, rappelons que les vêlages chez les primipares sont souvent plus difficiles que chez les multipares, ce qui les prédisposerait aux infections. Enfin, chez les multipares plus âgées, on remarque des retards d'involution utérine plus fréquents et donc un taux de métrites plus élevé (cité par WATELLIER, ,2010).

2-1-2- Fécondité antérieure et antécédents pathologiques :

Les femelles ayant déjà présenté un retard à l'expulsion des enveloppes sont plus sujettes à l'infection que les autres. Une infection bactérienne latente ou une infestation parasitaire Massive, sans influence apparente sur la fécondité, est favorable à la multiplication des bactéries dans l'utérus après le part. On a pu aussi noter la sensibilité particulière des vaches atteintes de brucellose latente (BADINAND, 1975 cité par HANZEN, 2009).

2-1-3- Déséquilibres hormonaux et reprise de l'activité cyclique après le part :

SERIEYS, en 1997, a noté que la persistance d'une concentration élevée de progestérone, en raison d'un corps jaune favorise les endométrites. Il semble s'instaurer un cercle vicieux avec au départ un défaut de synthèse de PGF₂ α par l'utérus qui facilite la persistance du corps jaune. Par conséquent, la diminution des défenses doublées d'un manque de tonicité de l'utérus facilitent l'inflammation de la muqueuse utérine puis les infections. En outre, la reprise de l'activité ovarienne n'est effective qu'après l'involution plus ou moins complète de l'utérus.

Il est important de rappeler qu'une ovulation précoce implique une forte sécrétion de PGF2 α et donc une involution utérine plus rapide. Par conséquent, les vaches rapidement cyclées après vêlage sont moins souvent atteintes d'endométrite (SERIEYS, 1997).

2-2- Facteurs liées au part :

2-2-1- Type de vêlage :

Un accouchement dystocique joue un rôle important dans l'apparition des affections utérines (HANWEN et HOUTAIN, 1998 cité par ZIDANE, 2008).

2-2-2- Saison de vêlage :

La saison du vêlage est sans effet chez la vache viandeuse. Chez la vache laitière en revanche, on observe une diminution significative du risque d'infection utérine lorsque les vêlages apparaissent au cours des mois de septembre à novembre comparé à ceux enregistrés durant les mois de décembre et février (HANZEN, 1994).

La saison du vêlage est sans effet dans l'élevage allaitant (HANZEN et *al*, 1996).

2-3- facteurs liés au produit :

2-3-1- Naissances gémellaires :

La gémellité est reconnue comme étant une des causes de non délivrance (SANDALS et *al*, 1979). La naissance de veaux jumeaux augmente le risque de la métrite (DELUYKER et AZARI, 1991). (Cité par ZIDANE, 2008).

2-3-2- Etat de santé du produit

D'après Badinand et Markusfeld, il apparaît que les veaux mort-nés ou mourants dans les 24 heures post partum influencent négativement le processus de délivrance et favorisent l'apparition d'une endométrite (BADINAND et *al*, 1984; MARKUSFELD, 1987 cité par RAYMONDE, 2009).

2-4- facteurs liés à l'alimentation et à l'environnement :

2-4-1- L'état corporel :

L'état corporel au vêlage conditionne la fréquence des vêlages difficiles qui sont plus nombreux chez les vaches maigres ou grasses que chez les vaches dont l'état corporel est jugé satisfaisant. Des réserves adipeuses trop importantes au moment du vêlage exposent la vache à des troubles multiples, en particulier génitaux, parmi lesquels on retrouve un allongement de la gestation et une inertie utérine au moment du vêlage, des vêlages difficiles ou encore des retentions placentaires plus fréquentes (MARKUSFELD, 1997).

L'état corporel lors du vêlage de même que son excès, favorise l'apparition des infections utérines (HANZEN et HOUTAIN, 1996).

2-4-2- L'alimentation

La reproduction normale est conditionnée par de nombreux facteurs dont certains d'origine alimentaire, n'ont été mis en évidence que récemment; pourtant, il existait une preuve éclatante de l'importance de l'alimentation dans les phénomènes sexuels. La sous-alimentation retarde la puberté et peut entraîner chez la femelle fécondée des troubles pathologiques du fœtus : mort, avortement et malformations. Par contre, l'excès d'engraissement est également nuisible aux reproducteurs et la fécondité des deux sexes diminuée (CRAPELET, 1952).

La sous-alimentation (STEFFAN, 1987) de même que la suralimentation (MARKUSFELD, 1984, MAREE, 1986) sont présentées comme facteurs de risque des métrites (MAREE, 1986). Ainsi, un excès ou un déficit azoté pendant la période de tarissement, associé à un déficit énergétique sont des facteurs favorisants. Il faut également prêter attention à l'équilibre minéral et éviter les carences en vitamines et oligo-éléments (cité par EMPRUN, www.gds38.asso.fr).

2-4-2-1- Les protéines

Les carences en protéines réduisent nettement le nombre de phagocytes et leur mobilité en direction des antigènes (BENCHARIF et TAINTURIER, 2003). Ces carences provoquent aussi la baisse de la réaction anticorps, leur synthèse nécessitant tous les acides aminés et plus particulièrement la lysine, le tryptophane, la thréonine et la leucine (BADINAND, 1975 cité par WATELLIER, 2010). Les protéines sont donc indispensables en quantité mais surtout en Qualité, au métabolisme de l'involution utérine et aux mécanismes de défense de l'utérus.

2-4-2-2- Les vitamines

La vitamine A est indispensable à l'intégrité des épithéliums, et son absence entraîne la kératinisation de ces derniers. Cette vitamine agit aussi sur les réactions de l'utérus aux infections. En effet, une carence diminue de façon très nette l'activité des macrophages : leur nombre n'est pas modifié mais ils se déplacent plus lentement (BADINAND, 1975 cité par WATELLIER, 2010). Elle est aussi nécessaire à la constitution du lysozyme et du complément. En revanche, il est établi que l'amélioration des niveaux sanguins en vitamine E et en rétinol fait chuter le nombre de mammites et de métrites en début de lactation (LEBLANC, 2004 cité par WATELLIER, 2010).

Les vitamines B et C sont utiles à la synthèse des anticorps. La vitamine E intervient dans les mécanismes de défense de l'utérus, notamment contre le stress oxydant qui intervient lors des processus inflammatoires. Elle joue alors le rôle d'antioxydant en captant les radicaux libres initiant la réaction de peroxydation des lipides, et protège donc les membranes de l'agression provoquée par cette oxydation (DUCREUX, 2003).

2-4-2-3- Les minéraux et les oligo-éléments

Une carence en magnésium affecte la phagocytose puisque celui-ci intervient au niveau de la disponibilité des phagocytes et des enzymes de digestion des bactéries; il est donc indispensable à l'opsonisation (BADINAND, 1975 cité par WATELLIER,2010). De plus, son absence crée un retard de l'involution utérine par ralentissement de la résorption du collagène (MAYER, 1978).

L'hypocalcémie est un des facteurs du retard de l'involution utérine chez la vache. Elle joue un rôle dans l'activation du complément et les mécanismes de défense de l'utérus (MAYER,1978).Un excès de calcium peut aussi être néfaste de manière indirecte, par chélation de certains éléments importants comme le manganèse, le zinc, l'iode ou le magnésium (Mayer, 1978 ; Coche et *al*, 1987 cité par WATELLIER, 2010).L'excès de phosphore dans la ration peut induire une chute du taux de calcium et donc un ralentissement de l'involution utérine (BADINAND, 1975 cité par WATELLIER, 2010).

Le zinc, le cuivre, le sélénium et l'iode ont une influence sur les retentions placentaires et sur la phagocytose.

Les éléments de la ration les plus importants semblent être les protéines, les vitamines, la vitamine A surtout, la macro éléments comme le calcium et le magnésium. Rappelons que la ration forme un tout et que l'absence ou l'excès d'un seul de ces composants modifie le métabolisme des autres. L'équilibre nutritionnel a donc à la fois une influence sur l'intégrité des organes de la reproduction (endomètre, myomètre) mais aussi sur les réactions de l'utérus à l'infection (phagocytose, immunité humorale).

2-5- l'hygiène :

Le moment de vêlage est une étape qui permet aux microbes de migrer vers l'utérus, car le col est ouvert. Les conditions de vêlages sont parmi les facteurs les plus importants.

L'amélioration des conditions d'hygiène sont les meilleurs remèdes pour éviter l'apparition des métrites (DUDOUET, 2004).

On peut ainsi voir que la métrite, comme bien d'autres pathologies, a une étiologie multifactorielle. Elle traduit un état de déséquilibre entre d'une part des facteurs de défenses de l'utérus et d'autre part des facteurs d'agression, qu'ils soient de nature prédisposant ou déterminante. La gravité des conséquences de l'endométrite dépendra alors de ces facteurs prédisposant et déterminants.

Chapitre n° VI

Traitement et prophylaxie

Des endométrites

VI-1- Traitement :

L'objectif du traitement est l'amélioration des performances de reproduction (augmentation du taux de gestation et intervalle IA1-IAF) (FELDMANN *et al*, 2005 cité par TROITZKY, 2010). Il est probable que l'efficacité du traitement passe par l'élimination des germes et la suppression du processus inflammatoire, donc l'obtention d'une guérison clinique (SHELDON *et al*, 2006 cité par TROITZKY, 2010).

Il est difficile de proposer un protocole général de traitement des métrites tant les opinions sur ce sujet divergent. Malgré l'augmentation sans cesse croissante du nombre de substances anti-infectieuses ou hormonales utilisées dans le traitement des infections utérines, force est de constater que les avis divergent quant à l'efficacité voire l'utilité des divers traitements potentiels des infections utérines.

Dans ce volet, nous allons évoquer seulement les molécules utilisées dans notre protocole thérapeutique à savoir l'oxytétracycline appartenant à la classe des antibiotiques, la Prostaglandine F2 α : hormones et la flunixin méglumine : anti inflammatoires

1-1-Les antibiotiques :

Le but d'une antibiothérapie est d'assurer une guérison clinique, et de garantir l'élimination des bactéries à l'origine de l'affection. Le choix de l'antibiotique dépendra du germe identifié. Le recours à un antibiotique à large spectre constitue une démarche logique dans le cas de métrites isolées ou sporadiques.

En 1994, SUTTON a comparé le taux de guérison chez des femelles traitées avec un antibiotique à celui des vaches recevant un placebo. Deux semaines après le traitement (soit six semaines après le vêlage), le taux de guérison des femelles traitées était significativement supérieur; dans le lot témoin, le taux « d'auto guérison » était de 35% (SUTTON *et al*, 1994).

Le traitement avec des antibiotiques efficaces accroît donc le taux de guérison des vaches

souffrant d'endométrite chronique. Les antibiotiques sont généralement administrés par voie systémique ou sont perfusés directement dans la lumière utérine (cité par PALMER, 2003).

1-1-1-1'oxytétracycline :

L'oxytétracycline est une molécule appartenant à la famille des tétracyclines. C'est un antibiotique à large spectre se fixant sur la sous-unité 30S des ribosomes bactériens, arrêtant ainsi la protéosynthèse dans les bactéries.

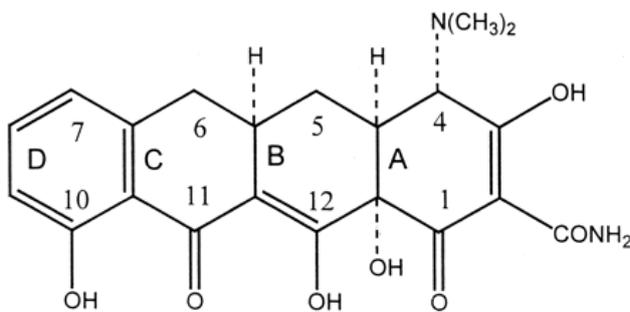


Fig. n°27 : Structure de la 6-deoxy-6-demethyltétracycline (the minimum tétracycline pharmacophore) (mabr.asm.org).

Son action est efficace contre un grand nombre d'organismes à gram positif et gram négatif, les mycoplasmes et certains protozoaires. (Staphylocoques, streptocoques, *Erysipelothrix*, *Listeria*, *Actinobacillus*, *Bordetella*, *Brucella*, *Fusobacterium*, *Chlamydia*, *Anaplasma*, *Theileria spp*, ...). Injectée par voie parentérale, l'oxytétracycline pénètre rapidement dans le sang et les tissus mais l'effet avancé de cette préparation reste son effet thérapeutique extrêmement prolongé (cité par PALMER, 2003).

MILLER et al. (1980) ont observé une sensibilité de tous les germes isolés à la pénicilline, à l'ampicilline et à l'oxytétracycline aux concentrations obtenues dans l'utérus.

Ces résultats sont remis en question en ce qui concerne l'oxytétracycline par les travaux de Cohen et al. en 1995. En effet, ils constatent que la majorité des germes du genre *A. pyogènes*

ont des CMI > 100 µg/ml pour l'oxytétracycline et sembleraient donc résistants à cette molécule. Par contre, ils notent des CMI < 0,5 µg/ml pour 90% des germes à la pénicilline G, l'amoxicilline, la céphalotine, la lincomycine et la tylosine.

Les tétracyclines constitueraient le traitement de choix de l'utérus au cours du post partum en dépit de leur large spectre d'activité, elles sont actives en présence d'un contenu purulent et lorsque la concentration en oxygène est réduite. Elles seront préférentiellement diluées dans de l'eau ou de la polyvinylpyrrolidone plutôt que dans du propylène glycol; ce dernier solvant pouvant entraîner une nécrose superficielle de l'endomètre ou exercer un effet tocolytique. L'administration locale de tétracycline (4 à 6 g/jour) sera préférée à son administration parentérale, celle-ci ne permettant pas d'obtenir des concentrations inhibitrices minimales suffisantes pour traiter une infection par l'*Actinomyces pyogène*. Les CIM de divers antibiotiques à l'encontre de l'*Actinomyces pyogène*, isolé dans les sécrétions utérines de vaches ayant présenté une rétention placentaire ou une métrite, ont récemment été déterminées. Cette étude démontre la résistance particulièrement élevée de ce germe, isolé de sécrétions utérines, à l'oxytétracycline et à l'association sulfadiazine/triméthoprime (HANZEN, 2009).

Les concentrations de l'oxytétracycline dans la paroi utérine étaient bien au-dessous de celles dans le sang. La dose minimale inhibitrice pour *Ananobacter pyogènes* dans les isolats de l'utérus est de 20,4 µg/mL¹³. Dans l'ensemble, ces informations indiquent que l'oxytétracycline parentérale est un traitement inadéquat pour la métrite du post partum (PALMER, 2003).

1-1-les hormones :

1-1-1-les prostaglandines :

Les prostaglandines sont des acides gras insaturés, dérivées de l'acide arachidonique et possédant 20 atomes de carbone.

On en dénombre 4 groupes (A, B, E, F), de structure légèrement différente. La PGF_{2α} Possède 2 groupements hydroxyles sur le cycle pentagonal (C9 et C11) et 2 doubles liaisons.

Cinq prostaglandines différentes sont disponibles pour les bovins sur le marché vétérinaire, il existe une PGF_{2α} naturelle (le dinoprost) et des analogues de synthèse de la PGF_{2α} (l'alfaprostol, le cloprostenol, l'etiproston et le luprostiol) (cité par PALMER, 2003).

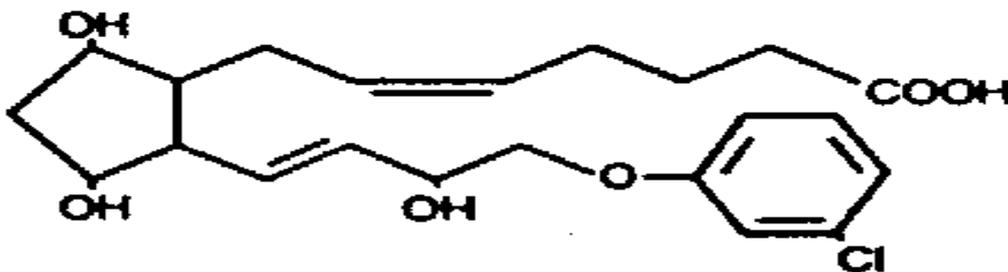


Fig.

n°28 : Structure d'une molécule de cloprostenol* (ScheringPlough).

La prostaglandine F_{2α} (PGF) est produite par les caroncules durant la période initiale du post partum. Les taux plasmatiques d'un métabolite de la PGF atteignent un maximum le 4^{ème} jour du post partum et baissent par la suite, des taux de base étant atteints le 14^{ème} au 20^{ème} jour du post partum. Certains rapports indiquent que des concentrations plus élevées pendant une plus longue période ont été associées à une involution plus rapide de l'utérus (PALMER, 2003).

Les PGF provoquent la contraction du muscle utérin à n'importe quel stade de la gestation et facilitent donc la vidange de l'utérus en stimulant les contractions du myomètre. Les prostaglandines jouent un grand rôle, chez la vache, au cours du post partum. Elles

interviennent dans le mécanisme de la délivrance et de l'involution utérine qui peuvent être comparées à un véritable phénomène inflammatoire (BENCHARIF et al, 2000).

Le traitement hormonal offre une autre option dans le protocole thérapeutique. L'effet désiré de l'utilisation d'hormones est d'augmenter les contractions utérotoniques permettant l'expulsion et/ou de provoquer un état oestrogénique.

La PGF et ses divers analogues ont été utilisés généralement pour le traitement de la métrite du post partum (PALMER, 2003).

L'effet lutéolytique des $PGF_{2\alpha}$ constitue la principale indication de leur utilisation en cas d'activité lutéale pour le traitement des infections utérines chroniques chez la vache. Utilisées en dose unique ou répétée à une semaine d'intervalle, en association ou non à un traitement anti-infectieux, leur efficacité a été à plusieurs reprises démontrée pour le traitement des infections utérines chroniques s'accompagnant d'une activité lutéale (DRILLICH et al, 2005 ; HEUWIESER et al ,2000).

Cinq prostaglandines différentes sont disponibles pour les bovins sur le marché vétérinaire, il existe une $PGF_{2\alpha}$ naturelle (le dinoprost) et des analogues de synthèse de la $PGF_{2\alpha}$ (l'alfaprostol, le cloprostenol, l'etiproston et le luprostioli) (cité par PALMER, 2003).

L'effet lutéolytique des $PGF_{2\alpha}$ constitue la principale indication de leur utilisation en cas d'activité lutéale pour le traitement des infections utérines chroniques chez la vache. Utilisées en dose unique ou répétée à une semaine d'intervalle, en association ou non à un traitement anti-infectieux, leur efficacité a été à plusieurs reprises démontrée pour le traitement des infections utérines chroniques s'accompagnant d'une activité lutéale (DRILLICH et al, 2005 ; HEUWIESER et al, 2000).

Les anti inflammatoires non stéroïdiens sont des molécules utilisées classiquement pour diminuer et contrôler les effets de l'inflammation .Ils agissent principalement contre le mécanisme de formation des prostaglandines, qui sont parmi les principaux médiateurs de l'inflammation.

Les AINS ciblent ainsi les cyclooxygénases (COX) 1et 2 : ils s'attachent à elles et inhibent leur action. Selon les AINS, on trouve ceux qui sont sélectifs, qui visent uniquement les COX-2, tandis que d'autres ne sont pas sélectifs et inhibent aussi bien l'action des COX-1 que des COX-2 (BOOTHE, 2001 cité par JOLY, 2009).

L'action des AINS ne s'exerce pas de la même façon sur les COX-1 et COX-2. Certains comme l'acide acétylsalicylique, sont beaucoup plus actifs sur les COX-1 que sur les COX-2. D'autres comme la flunixinine ou l'ibuprofène, ont une activité équivalente sur les deux types de cyclooxygénases (SCHORDERET et DAYER, 1998 cité par JOLY, 2009).

1-2-2- la flunixinine méglumine:

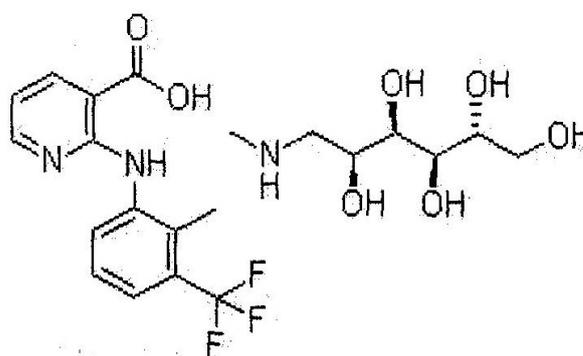


Fig. n°29: Structure de la molécule de la flunixinine méglumine(FM) (JOLY, 2009).

La flunixin méglumine (FM) est un AINS appartenant au groupe des fénamates et un dérivé de l'acide nicotinique. Le dérivé utilisé est le sel de N-méthyle -D-glucamine ou méglumine, qui est couramment utilisée chez les bovins (figure n°29).

Plusieurs études lui reconnaissent actuellement un effet favorable dans le domaine de la reproduction d'où l'intérêt d'essayer de trouver une utilisation en pratique vétérinaire courante. L'action principale de la flunixin méglumine est d'inhiber la synthèse des prostaglandines, en inhibant les cyclooxygénases (COX-1 et COX-2) de façon équivalente. De façon secondaire, elle permet l'inhibition de la biosynthèse des acides éicosaénoïques, des leucotriènes et du thromboxanes, l'inhibition de la migration des leucocytes et des macrophages et l'inhibition de la production d'anions super oxydés et de peroxydes afin de limiter l'inflammation (SCHORDERET et DAYER, 1998). Comme la plupart des AINS, la flunixin méglumine a un rôle analgésique, antipyrétique et de contrôle de l'inflammation. Chez le cheval, elle est considérée comme l'AINS le plus puissant (LEE et HIGGINS, 1985 cité par JOLY, 2009).

Du fait de son activité d'inhibition de la synthèse des prostaglandines, on lui attribue en plus à la flunixin méglumine des propriétés antipéristaltiques, anti sécrétoires et anti toxémiques (SCHORDERET et DAYER, 1998 cité par JOLY, 2009).

La flunixin méglumine permet de contrôler la production primaire de $PGF_{2\alpha}$ et ainsi prolonger le cycle œstral en repoussant la lutéolyse et en maintenant la production de progestérone; son effet anti prostaglandine permet sans doute de limiter les effets néfastes de la manipulation de l'utérus, dus à la libération de prostaglandines (cité par JOLY, 2009).

En ce qui concerne l'effet de la flunixin méglumine sur la sphère génitale, et même s'il n'existe à ce propos que de très peu d'études bibliographiques, il est rapporté dans ce contexte une étude qui a été réalisée par DRILLICH et al. (2007), dans laquelle ils se sont

intéressés à l'effet de cette flunixinine méglumine dans le traitement des métrites puerpérales aiguës chez les vaches. Dans cette étude, les auteurs ont testé 2.2mg/kg de poids vif de FM en plus d'une antibiothérapie systémique, avec un autre groupe de vaches atteintes de métrites puerpérales aiguës, et n'ayant reçues que l'antibiothérapie. Les résultats rapportés par cette étude ont été similaires pour les deux groupes de vaches, en ce qui concerne le taux de guérison de la métrite, et aussi concernant tous les paramètres de reproduction enregistrés pour les deux groupes de vaches et ont conclu de ce fait, que la flunixinine méglumine n'a eu aucun effet sur la guérison des métrites et sur leurs paramètres de fertilité.

VI-2- Prophylaxie :

La prophylaxie repose sur des mesures médicales et sanitaires.

2-1- Prophylaxie médicale

La stimulation des défenses immunitaires de l'utérus et la prévention des non-délivrances voire des retards d'involution utérine seraient particulièrement intéressantes. La stimulation des défenses locales peut se faire par vaccination. Cependant l'utilisation d'auto-vaccins préparés à partir des germes isolés dans la lumière utérine donne des résultats médiocres en raison de la difficulté de stimuler la production des IgA (Bencharif et Tainturier, 2003).

Pour améliorer les performances de reproduction, l'administration de $PGF2\alpha$ au cours du postpartum est préconisée. Ainsi, une injection de $PGF2\alpha$ réalisée dans l'heure suivant le vêlage diminuerait de manière significative la fréquence des rétentions placentaires, considérées comme un facteur de haut risque pour le développement d'infections utérines (Bencharif et Tainturier, 2000).

En présence d'un retard d'involution utérine, deux injections à onze jours d'intervalle d'un analogue de la $PGF2\alpha$ ou de $PGF2\alpha$ naturelle donne de bons résultats, à condition que la

première injection ait lieu dans les quarante jours suivant le vêlage (Bencharif et Tainturier, 2000). Chez ces vaches qui ne se délivrent pas, on conseille d'injecter 24 heures après le vêlage et quinze jours plus tard une prostaglandine F2 α . Soulignons toutefois que cette technique de prophylaxie concerne le troupeau et qu'elle ne donnera des résultats intéressants que si la fréquence des métrites est très élevée. En revanche, sur le plan individuel, un dépistage systématique à trente jours postpartum des retards d'involution utérine doit être effectué (Bencharif et Tainturier, 2003).

Dans une étude récente, Arlt a étudié l'efficacité d'un traitement homéopathique dans la prévention des endométrites. Il a testé différents médicaments tels que le Lachesis compositum® (*lachesis mutus, pyrogenium nosode, juniperus sabina*), Carduus compositum® (*silybum marianum, chelidonium majus, cinchona pubescens*), et Traumeel® (*aconitum napellus, arnica montana, calendula officinalis, chamomilla recutita*) sur 929 vaches laitières réparties en quatre lots dont un lot témoin. Il n'a pu conclure à l'efficacité de ce traitement et de ce protocole car il n'y avait pas de différence significative entre les différents lots (Arlt et al. 2009).

2-2- Prophylaxie sanitaire :

L'alimentation joue un rôle essentiel dans la prophylaxie des métrites. En effet, elle doit être suffisante et équilibrée pendant les phases de tarissement comme celle de l'entrée en lactation. La ration doit être correctement dosée en énergie, azote, calcium, sélénium, vitamine E et vitamine A. Il a été démontré qu'un traitement à base de vitamine B12 et de phosphore permettait de prévenir d'éventuelles complications hépatiques à l'origine de métrite chez la vache (Hartel, 1973). De même, Trinder a démontré qu'un traitement à base de sélénium et de la vitamine E permet de réduire le pourcentage de rétention

placentaire et donc de facteurs prédisposant d'endométrite. La quantité nécessaire dans l'alimentation pour éviter les rétentions placentaires serait de 0,055 ppm (Trinder et *al.* 1969)

Il convient ensuite de limiter les sources de germes et les modes de transmission.

2-2-1- Limitation des sources de germes :

Il faut diminuer le nombre de malades mais aussi agir sur l'environnement. Il faut ainsi prendre en compte la conception des bâtiments, avec une maternité et une infirmerie, pour éviter toute dissémination des germes responsables de métrites chroniques. De plus, les locaux doivent être adaptés au type d'élevage, que ce soit en stabulation libre ou entravée.

2-2-2- Limitation de la transmission des germes :

Il faut limiter les facteurs de transmission en respectant au maximum les mesures d'hygiène lors du vêlage qui doit se dérouler dans une maternité. De plus, il faut aussi veiller à l'hygiène des manipulations et du matériel en appliquant des règles strictes d'asepsie lors des interventions gynécologiques que ce soit la délivrance manuelle ou l'examen vaginoscopique. Enfin, il est important de limiter les manœuvres obstétricales brutales ou hasardeuses de l'éleveur pour éviter une contamination bactérienne de la cavité utérine ou un traumatisme de la muqueuse.

Résumé

Au cours de l'involution utérine postpartum, l'utérus est le siège d'importants remaniements. Son infection par des bactéries opportunistes est normale, presque systématique, mais celles-ci sont habituellement éliminées par les défenses naturelles. Lorsqu'il survient un déséquilibre entre les capacités d'auto-défense de l'utérus et la pathogénicité des bactéries, celles-ci peuvent déterminer différentes infections utérines dont la métrite chronique. On distingue une forme clinique et subclinique. L'association de différentes méthodes de diagnostic permet d'améliorer les performances de celui-ci. Au-delà d'un certain seuil, les conséquences médicales, zootechniques et économiques peuvent se révéler graves pour l'éleveur. Le suivi de reproduction par le vétérinaire s'avère donc essentiel. Enfin, la mise en place d'une stratégie thérapeutique raisonnée, à l'échelle de l'élevage et individuelle est indispensable pour améliorer la fertilité et la fécondité.

References:

- Ahmadi M.R., Nazafi S., Ghaisari H.R.** (2006a) Comparaison of hormonal changes of oestrus cycle with cytology of cervical mucosa and haematological parameters in dairy heifers. *Comp Clin Pathol.*, **15**, 94-7.
- Ahmadi M.R., Nazafi S., Khodakaram Tafti A.** (2004) Cytological studies of uterus and uterine cervical mucosa by swab and aspiration methods in cows. *J Fac Vet Med Univ Teheran.*, **59**, 360-6.
- Ahmadi M.R., Nazafi S., Ghaisari H.R.** (2006b) Comparative cervical cytology and conception rate in postpartum dairy cows. *Veterinarski archiv.*, **76**(4), 323-32.
- Archbald L.F., Scultz R.H., Fhaning M.L., Kurtz H.J., Zemjanis R.** (1972) A sequential histological study of the prepartum bovine uterus. *J Repro Fert.*, **29**, 133-6.
- Archbald L.F., Tsai I.F., Thatcher W.W., Tran T., Wolfsdorf K., Risco C.** (1998) Use of plasma concentrations of 13,14-dihydro,15-keto-PGF₂ alpha (PGFM) in the diagnosis of sub-clinical endometritis and its relationship to fertility in the postpartum dairy cow. *Theriogenology*, **49**(8),1425-36.
- Arlt S., Padberg W., Drillich M., Heurwieser W.** (2009) Efficacy of homeopathic remedies as prophylaxis of bovine endometritis. *J Dairy Sci.*, **92**, 4945-53.
- Badinand F.** (1975) Les métrites chez la vache : influence des facteurs hormonaux et nutritionnels. *Cah. Méd. Vet.*, **44**, 205-221.
- Badinand F.** (1976) Métrites puerpérales enzootiques chez la vache. Importance relative des différents facteurs d'apparition. *Rec. Méd. Vét.*, **152**, 87-93.
- Badinand F.** (1981) L'involution utérine. Constantin A, Meissonnier E, editors. *L'utérus de la vache*. Société Française de Buiatrie, Toulouse, 9-53, 355 p.
- Badinand F., Sensenbrenner A.** (1984) Non délivrance chez la vache. Données nouvelles à propos d'une enquête épidémiologique. *Point Vét.*, **16**, 483-496.
- Barlung C.S., Carruthers T.D., Waldner C.L., Palmer C.W.** (2008) A comparaison of diagnostic techniques for postpartum endometritis in dairy cattle. *Theriogenology*, **69**(6), 714-23.
- Barone R.** (1990) Anatomie comparée des mammifères domestiques, tome 4, splanchnologie II, *vigot*, 268-447, Lyon.
- Bekana M., Jonsson P., Kindahl H.** (1996) Intrauterine bacterial findings and hormonal profiles in post-partum cows with normal puerperium. *Acta Vet Scand.*, **37**(3), 251-63.
- Ben David B.** (1967) Observation on metritis in Israeli dairy herds. *Refuah Vet.*, **24**, 108-117.

- Bencharif D., Tainturier D.** (2003) Les facteurs étiologiques des métrites chroniques. *L'Action Vétérinaire*, **1638**, 21-25.
- Bencharif D., Tainturier D.** (2003) Métrite du traitement à la prophylaxie. *L'Action Vétérinaire*, **1642**, 22-25.
- Billington S.J., Jost B.H., Cuevas W.A., Bright K.R., Songer J.G.** (1997) The Arcanobacterium (Actinomyces) pyogenes hemolysin, pyolysin, is a novel member of the thiol-activated cytolysin family. *J Bacteriol.*, **179**, 6100-6.
- Bondurant R.H.** (1999) Animal Health 2 : Inflammation and Animal Health. Inflammation in the bovine female reproductive tract. *J Anim Sci.*, **77** Suppl 2, 101-10.
- Bonnett B.N., Miller R., Etherington W.G., Martin S.W., Johnson W.H.** (1991) Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows I. Technique, histological criteria and results. *Can J Vet Res.*, **55**, 155-61.
- Bonnett B.N., Miller R., Gannon V.P., Miller R.B., Etherington W.G.** (1991) Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows III. Bacteriological analysis and correlations with histological findings. *Can J Vet Res.*, **55**, 168-73.
- Bonnett B.N., Miller R., Martin S.W., Etherington W.G., Buckrell B.C.** (1991). Endometrial biopsy in Holstein-Friesian dairy cows II. Correlations between histological criteria. *Can J Vet Res.*, **55**, 162-7.
- Bonnett B.N., Miller R., Meek A.H.** (1993) Association of clinical findings, bacteriological and histological results of endometrial biopsy with reproductive performance of postpartum dairy cows. *Prev Vet Med.*, **15**, 205-20.
- Borsberry S., Dobson H.** (1989) Periparturient diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. *Vet Rec.*, **124**, 217-9.
- Botta G.A., Arzese A., Minisini R., Trani G.** (1994) Role of structural and extracellular virulence factors in gram-negative anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis.*, **18** Suppl 4, S260- 4.
- Bretzlaff K.** (1987) Rationale for treatment of endometritis in the dairy cow. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, **3**, 593-607.
- Burton M.J., Dziuk H.E., Fahning M.L., Zemjanis R.** (1990) Effects of oestradiol cypionate on spontaneous and oxytocin-stimulated postpartum myometrial activity in the cow. *Br Vet. J.* **146**, 309-315.
- Burton N.R., Lean I.J.** (1995) Investigations by meta-analysis of the effect of prostaglandin F₂± administered postpartum on the reproductive performance of dairy cattle. *Vet.Rec.*, **36**, 90-94
- Cai T.Q., Weston P., Lund L.A., Brodie B., McKenna D.J., Wagner W.C.** (1994) Association between neutrophil functions and periparturient disorders in cows. *Am J Vet Res.*, **55**, 934-43.
- Charki.**(2009) <http://vetofocus.com>

Chastant-Maillard S., Aguer D. (1998) Pharmacologie de l'utérus infecté: facteurs de choix d'une thérapeutique. *Le nouveau peripartum, Société Française de Buiatrie, Paris*, 167-187.

Coche B., Le Coustumier J., Zundel E. (1987) L'involution utérine. *Bull. GTV*, 87-2-B-304,43-67.

Correa M.T., Erb H., Scarlett J. (1993) Path analysis for seven postpartum disorders of Holstein cows. *J Dairy Sci.*, **76**, 1305-12.

Curtis C.R., Erb H.N., Sniffen C.J., Smith R.D., Kronfeld D.S. (1985) Path analysis of dry period nutrition, postpartum metabolic and reproductive disorders, and mastitis in Holstein cows. *J Dairy Sci.*, **68**, 2347-2360.

De Bois C.H.W., Manspeaker J. (1980) Endometrial biopsy of the bovine. *In* : Morrow DA, editor. *Current therapy in theriogenology*. WB Saunders Compagny, Philadelphia, 4246.

Deguillaume L. (2007) Etude comparative des différentes techniques de diagnostic des métrites chroniques chez la vache . Thèse Méd. Vét., Alfort, 108p.

Deguillaume L., Chastant-Maillard S. (2009) Comment bien diagnostiquer les endométrites de la vache. *Bulletin des GTV*, **49**, 101-105.

Del Vecchio R.P., Matsas D.J., Inzana T.J., Sponenberg D.P., Lewis G.S. (1992) Effect of intrauterine bacterial infusions and subsequent endometritis on prostaglandin F_{2α} metabolite concentrations in postpartum beef cows. *J Anim Sci.*, **70**, 3158-62.

Dhalawal G.S., Murray R.D., Woldehiwet Z. (2001) Some aspects of immunology of the bovine uterus related to treatments for endometritis. *Anim. Repro. Sci.*, **67**, 135-152.

Dohmen M.J., Joop K., Sturk A., Bols P.E., Lohuis J.A. (2000) Relationship between intra- uterine bacterial contamination, endotoxin levels and the development of endometritis in postpartum cows with dystocia or retained placenta. *Theriogenology*, **54**, 1019-32.

Dohmen M.J., Loohuis J., Huszenicsa G., Nagy P., Gacs M. (1995) The relationship between bacteriological and clinical findings in cows with subacute/chronic endometritis. *Theriogenology*, **43**, 1379-88.

Dohmen M.J., Huszenicsa G., Nagy P., Shukken Y. H., Broers P.P.J.M, Lohuis J.A.C.M. (1994) Clinical and bact efficacy of cephapirin for intra-uterine treatment of subacute/chronic endometritis. *Proc. Vith EAVPT Congress, Edinburgh*, 107.

Dohoo I.R., Martin S.W. (1984) Disease, production and culling in Holstein-friesian cows. III. Disease and production as determinants of disease. *Prev Vet Med.* **2**, 671-690.

Dolezel R., Groch L., Kudlac E. (1991) Microscopic changes in intracaruncular endometrium an ovarian follicles in cows 35 days after parturition. *Vet. Med.*, **36**, 257-64.

- Donofrio G., Herath S., Sartori C., Cavirani S., Flammini C.F., Sheldon I.M.** (2007) Bovine herpesvirus 4 is tropic for bovine endometrial cells and modulates endocrine function. *Reproduction*, **134**, 183-97 .
- Drillich M., Wittke M., Tenhagen B.A., Unsicker C., Heuwieser W.** (2005b) Treatment of chronic endometritis in dairy cows with an intrauterine application of enzymes. *Theriogenology*.**63**(7), 1811-1823.
- Drillich M., Wittke M., Tenhagen B.A., Unsicker C., Heuwieser W.** (2005a) Treatment of chronic endometritis in dairy cows with cephalosporin, tiaprostone or a combination of both. Tierärztliche Praxis Ausgabe G, *Grosstiere – Nutztiere*, **33**, 404-410.
- Ducreux P.** (2003) Le sélénium chez les bovins: rôles biologiques et manifestations de carences. Thèse Méd.Vét., Lyon, n°**46** ,146p.
- Dumoulin D.** (2004) Pathologie utérine de la vache, depuis les oviductes, jusqu'au col. Thèse Méd. Vét., Lyon, n°**87**, 86p.
- Duncan J.R., Hiestand F., Wilke B.N., Winter J.** (1972) The serum and secretory immunoglobulins of cattle : characterization and quantitation. *J. Immunology*, **108**, 905-976, in93.
- Dzurova I., Gulubinov G.** (1981) Histological endometrial changes in cows with latent endometritis. *Vet Med Nauki*, **18**, 98-103.
- Edqvist L.E., Kindahl H., Stabenfeldt G.** (1978) Release of prostaglandin F₂alpha during the bovine periparturient period. *Prostaglandins*, **16**(1), 111-9.
- El-Azab M., Whitmore H.L., Kakomo I., Brodie., McKenna D.J.** (1988) Evaluation of the uterine environment in experimental and spontaneous bovine metritis. *Theriogenology*, **29**,1327-1334.
- Eley D.S., Thatcher W.W., Head H.H., Collier R.J., Wilcox C.J., Call E.P.** (1981) Periparturient and postpartum endocrine changes of conceptus and maternal units in Jersey cows bred for milk yield. *J Dairy Sci.*, **64**, 312-20.
- Elliott L., McMahon K.J., Gier H.T., Marion G.B.** (1968) Uterus of the cow after parturition :bacterial content. *Am J Vet Res.*, **29**, 77-81.
- Erb H.N.** (1987) Interrelationships among production and clinical disease in dairy cattle. A review. *Can. Vet. J.*, **28**, 326-342.
- Erb H.N., Martin S.W., Ison N., Swaminathan S.** (1981) Interrelationships between production and reproductive diseases in holstein cows. Path analysis. *J Dairy Sci.*, **64**, 282-9.
- Erb H.N., Smith R.D., Oltenacu P.A., Guard C.L., Hillman R.B., Powers P.A., Smith M.C., White M.E.** (1985) Path model of reproductive disorders and performance, milk fever, mastitis, milk yield, and culling in Holstein cows. *J Dairy Sci.***68**, 3337-3349.

- Erb R.E., D'Amico M.F., Chew B.P., Malven P.V., Zamet C.N.** (1981a) Variables associated with peripartum traits in dairy cows. VIII. Hormonal profiles associated with dystocia. *J Anim Sci.*, **52**,346-58.
- Farin P.W., Ball L., Olson J.D., Mortimer R.G., Jones R.L.** (1989) Effect of *Actinomyces pyogenes* and gram negativ anaerobic bacteria on the development of bovine pyometra. *Theriogenology*, **31**, 979-989.
- Fazeli M., Ball L., Olson JD.** (1980) Comparison of treatment of pyometra with estradiol cypionate or cloprostenol followed by infusion or non-infusion with nitrofurazone. *Theriogenology*,**14**, 339-47.
- Foldi J., Kulcsar M., Pecsí A., Huyghe B., de Sa C., Lohuis JA., Cox P, Huszenicza G.** (2006) Bacterial complications of postpartum uterine involution in cattle. *Anim Repro Sci.*, 96(3-4), 265-81.
- Fourichon C., Bareille N., Malher X.** (2004) Fréquence et conséquence des métrites. *L'action vétérinaire*,2-6.
- Fournier R., Chastant-Maillard S.** (2006) Traitement des métrites chroniques de la vache. *Point vét.*, **37**, 122-8.
- Francoz G.** (1970) Observation on the relationship between overfeeding and the incidence of metritis in cows after normal parturition. *Refuah Vet.*, **27**, 148-155.
- Frazier K.S., Baldwin C.A., Pence M., West J., Bernard J., Liggett A., Miller D., Hines M.E.2nd.** (2002) Seroprevalence and comparison of isolates of endometriotropic bovine herpesvirus-4. *J Vet Diagn Invest*, **14**, 457-62.
- Gier H.T., Marion G.B.** (1968) Uterus of the cow after parturition : involutinal changes. *Am J Vet Res.*, **29**, 1-23, 83-95.
- Gier H.T., Shingh N.P., Marion G.B.** (1962) Histopathology of the postpartum bovine uterus. *J.Anim. Sci.*, **21**, 1023 abst.
- Gilbert R.O, Shin S.T., Guard C.L., Erb H.N.** (1998) Incidence of endometritis and effects on reproductive performance of dairy cows [Abstract]. *Theriogenology*, **49**, 251.
- Gilbert R.O., Shin S.T., Guard C.L., Erb H.N., Frajblat M.** (2005) Prevalence of endometritis and its effects on reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, **64**, 1879-88.
- Grasso P.J., Sholz R.W., Eberhart R.J., Erskine R.J.** (1990) Phagocytosis, bacterial activity, and oxydative metabolism of milk neutrophils from dairy cows fed selenium-supplemented and selenium-deficient diets. *Am. J. Vet. Res.*, **51**, 269-274.
- Griffin J.F.T., Hartigan P.J., Nunn W.R.** (1974), Nonspecific utrine infection and bovine fertility.*Theriogenology*, **1**, 107-114 .

Gsell G. (1979) *Physiopathologie de l'involution utérine chez la vache*. Thèse Méd.Vét., Lyon, 57p.

Guilbault L.A., Thatcher W.W., Foster D.B., Calon D. (1984) Relationship of 15-keto-13,14- dihydro-prostaglandin F₂ α concentrations in peripheral plasma with local uterine production of F series prostaglandins and changes in uterine blood flow during the early postpartum period in cattle. *Biol Reprod.*, **31**, 870-8.

Han I.K., Kim I.H. (2005) Risk factors for retained placenta and the effect of retained placenta on the occurrence of postpartum diseases and subsequent reproductive performance in dairy cows. *J Vet Sci.*, **6**, 53-9.

Hanzen C. (2009) Les infections utérine chez la vache. Cours de reproduction bovine. Belgique

Hanzen C., Houtain J. Y., Laurent Y. (1996) Les infections utérines dans l'espèce bovine:aspects étiologiques et épidémiologiques. *Point Vét.*, **28**, 1013-1017.

Hanzen C.H., Houtain J.Y., Laurent Y. (1998) Les infections utérines chez la vache : approches individuelle et de troupeau. In : *Comptes rendus des journées nationales des GTV*. Tours, 27-29 Mai 1998, Paris : SNGTV édition, 501-6.

Hartel U. (1973) Amélioration de la fécondité dans les troupeaux à problèmes. *Zuchthyg.*, **8**, 89.

Herath S., Fischer D.P., Werling D., Williams E.J., Lilly S.T., Dobson H., Bryant C.E., Sheldon I.M. (2006) Expression and function of toll-like receptor in the endometrial cells of uterus. *Endocrinology.*, **147**, 183-197.

Haughian J.M., Sartori R., Guenther J.N., Gümen A., Wiltbank M.C. (2002) Extending the postpartum anovulatory period in dairy cattle with estradiol cypionate *J Dairy Sci.* , **85**, 3238-49.

Heuwieser W., Tenhagen B.A., Tischer M., Lühr J. (2000) Blum H. Effect of three programmes for the treatment of endometritis on the reproductive performance of a dairy herd. *Vet. Rec.*, **146**, 338-341.

Hirsbrunner G., Knutti B., Küpfer U., Burkhardt H., Steiner A. (2003) Effect of prostaglandin E₂, DL-cloprostenol, and prostaglandin E₂ in combination with D-cloprostenol on uterine motility during dioestrus in experimental cows. *Anim. Reprod.*, **79**, 17-32.

Hogan J.S., Smith K.L., Weiss W.P., Todhunter D.A., Schockey W.L. (1991) Role of vitamin E and selenium in host defense against mastitis. *J. Dairy Sci.*, **76**, 2795-2803.

Hussain A.M. (1989) Bovine uterine defense mechanisms : a review. *Zentralbl Veterinarmed B.*, **36**, 641-51.

Hussain A.M., Daniel R.C. (1991) Bovine endometritis : current and future alternative therapy. *Zentralbl Veterinarmed A.*, **38**, 641-51.

Huszenicza G., Fodor M., Gacs M., Kulcsar M. (1999) Uterine bacteriology, resumption of cyclic ovarian activity and fertility in postpartum cows kept in large-scale dairy herds. *Reprod. Dom. Anim.*, **34**, 237-245.

Jackson P.S. (1977) Treatment of chronic post partum endometritis in cattle with cloprostenol. *Vet Rec.*, **101**, 441-3.

Jost B.H., Trinh H.T., Songer J.G., Billington S.J. (2003) Immunization with genetic toxoids of the *Arcanobacterium pyogenes* cholesterol-dependent cytolysin, pyolysin, protects mice against infection. *Infect Immun*, **71**, 2966-9.

Kasimanickam R., Duffield T., Foster R.A., Gartley C.J., Leslie K.E., Walton J.S., Johnson W.H. (2004) Endometrial cytology and ultrasonography for the detection of subclinical endometritis in postpartum dairy cows. *Theriogenology*, **62**, 9-23.

Kasimanickam R., Duffield T., Foster R.A., Gartley C.J., Leslie K.E., Walton J.S., Johnson W.H. (2005a) A comparison of the cytobrush and uterine lavage techniques to evaluate endometrial cytology in clinically normal postpartum dairy cows. *Can Vet J.*, **46**(3), 255-9.

Kasimanickam R., Duffield T., Foster R.A., Gartley C.J., Leslie K.E., Walton J.S., Johnson W.H. (2005b) The effect of a single administration of cephapirin or cloprostenol on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis. *Theriogenology*, **63**, 818-30.

Kennedy T.G., Miller R.B. (1993) The female genital system. In : Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, editors. *Pathology of domestic animals*. 4th ed., San Diego : Academic Press. 378-87.

Klucinski W., Targowski S.P., Miernik-Degorska E., Winnicka A. (1990) The phagocytic activity of polymorphonuclear leucocytes isolated from normal uterus and that experimentally induced inflammation in cows. *J Vet Med A.*, **37**, 506-12.

Kohler S. (1996) Wirkung verschiedener Desinfektionsmittel im bovinen Uterus und auf Rinderblut isolierte neutrophile Granulozyten, *Ruminant Clinic*.

Kruif de A., Gunnink J.W., Bois de C.H.W. (1982) Onderzoek en behandeling van endometritis postpartum. *Tijdschrift voor diergeneeskunde*, **117**, 717-725.

Kündig H., Thun R., Zerobin K. (1990) The uterine mobility in cattle during late pregnancy, labor and puerperium II, drug modification. *Schweiz Arch Tierheilkd.*, **132**, 515-24.

LeBlanc S.J., Duffield T.F., Leslie K.E. (2002) The effect of treatment of clinical endometritis on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci.*, **85**, 2237-2249.

LeBlanc S.J., Duffield T.F., Leslie K.E., Bateman K.G., Keefe G.P., Walton J.S., Johnson W.H. (2002) Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci.*, **85**, 2223-36.

- LeBlanc S.J., Lissemore K.D., Kelton D.F., Duffield T.F.** (2006) Major advances in disease prevention in dairy cattle. *J Dairy Sci.*, **89**, 1267-1279.
- Lewis G.S.** (2004) Steroidal regulation of uterine immune defences. *Anim. Reprod. Sci.*, **82-83**, 281-294.
- Lewis G.S.** (1997) Health problems of the postpartum cow. Uterine health and disorders, (symposium). *J Dairy Sci.*, **80**, 984-94.
- Lewis G.S., Seals R., Wulster-Radcliffe M.C.** (1998) Role of prostaglandins in regulating uterine immune function and susceptibility to the post-partum uterine infections. *Le nouveau péripartum, SFB*, Paris, 25-26 Novembre, 188-200.
- Lohuis J.** (1998) Infections utérines post-partum chez la vache : bactériologie et fertilité. *Le nouveau péripartum, SFB*, Paris, 25-26 Novembre, 155-65.
- Macuhová J., Tancin V., Bruckmaier R.M.** (2004) Effects of oxytocin administration on oxytocin release and milk ejection. *J Dairy Sci.* **87**, 1236-44.
- Manns J.G., Nkuuhe J.R., Bristol F.** (1985) Prostaglandin inhibition of the development of the luteolytic signal in cows. *J Reprod Fertil.*, **104**, 1-5.
- Markusfeld O.** (1984) Factors responsible for post parturient metritis in dairy cattle. *Vet. Rec.*, **66**, 87-90.
- Markusfeld O.** (1985) Relationship between overfeeding, metritis and ketosis in high yielding dairy cows. *Vet. Rec.*, **116**, 489-491.
- Markusfeld O.** (1987) Periparturient traits in seven high dairy herds. Incidence rates, associations with parity and interrelationships among traits. *J Dairy Sci.*, **70**, 158-66.
- Mateus L., Lopes da Costa L., Diniz P., Ziecik A.J.** (2003) Relationship between endotoxin and prostaglandin (PGE2 and PGFM) concentrations and ovarian function in dairy cows with puerperal endometritis. *Anim Reprod Sci.*, **76**, 143-54.
- Mayer E.** (1978) Relations entre alimentation et infécondité. *Bull. GTV*, **78**, 4B, 132.
- Mc Dougall S.** (2001) Effect of intrauterine antibiotic treatment on reproductive performance of dairy cows following periparturient disease. *New Zealand Veterinary Journal.*, **49**, 150-158.
- Mc Dougall S., Macaulay R., Compton C.** (2007) Association between endometritis diagnosis using a novel intravaginal device and reproductive performance in dairy cattle. *Anim Reprod Sci.*, **99**, 9-23.
- McQueen R.D.** (1967) A biopsy instrument for obtaining bovine endometrial samples for histologic and metabolic investigations. *Am J Vet Res.*, **28**, 1881-5.
- Mee J.** (2007) The role of the veterinarian in bovine fertility management on modern dairy

farms. *Theriogenology*, **68**, suppl 1, 257-65.

Mee J. (2007) Un nouvel outil pour diagnostiquer l'endométrite. *Point vét.*, **274**, 14-15.

Meissonnier E., Enriquez B. (1998) Infections utérines du postpartum : épidémiologie, bactériologie et thérapeutique anti-infectieuse. Recueil des journées Nationales des GTV, 131-142.

Mejia M.E., Lacau-Mengido I.M. (2005) Endometritis treatment with a PGF₂± analog does not improve reproductive performance in a large dairy herd in Argentina. *Theriogenology.*, **63**,1266-1276.

Melendez P., McHale J., Bartolome J., Archbald L.F., Donovan G.A. (2004) Uterine involution and fertility of Holtsein cows subsequent to early postpartum PGF₂α treatment for acute puerperal metritis. *J Dairy Sci.*, **87**, 3238-3246.

Mestecky J., Moldoveanu Z., Russell M.W. (2005) Immunologic uniqueness of the genital tract:challenge for vaccine development. *Am J Reprod Immunol*, **53**, 208-14.

Miller H.V., Kimsey P., Kendrick J.W., Darien B., Doering L., Franti C., Horton J. (1980) Endometritis of dairy cattle : diagnosis, treatment, and fertility. *Bovine Pract.*, **15**, 13-23.

Morrow D.A., Roberts S.J., Mcentee K., Gray H.G. (1966) Postpartum ovarian activity and uterine involution in dairy cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **149**, 1596-1609.

Morrow D.A., Roberts S.J., Mcentee K., Gray H.G. (1969) A review of postpartum ovarian activity and involution of the uterus and cervix of cattle. *Cor. Vet.*, **59**, 134-154.

Mortimer R.G., Olson J., Huffman E.M., Farin P.W., Ball L., Abbitt B. (1983) Serum progesterone concentration in pyometritic and normal postpartum dairy cows. *Theriogenology*, **19**,647-53.

Muller L.D., Owens M.J. (1973) Factors associated with the incidence of retained placentas. *J Dairy Sci.*,**57**, 725-728.

Narayanan S., Stewart G.C., Chengappa M.M., Willard L., Shuman W., Wilkerson M., Nagaraja T.G. (2002) Fusobacterium necrophorum leukotoxin induces activation and apoptosis of bovine leukocytes. *Infect Immun.*, **70**, 4609-20.

Noakes D.E., Parkinson T.J., England G.C.W. (2002) Arthur's veterinary Reproduction and obstetrics, eighth. Elsevier Sci. Ltd, pp. 399-408.

Noakes D.E., Wallace L.M., Smith G.R. (1990) Pyometra in a Friesian heifer : bacteriological and endometrial changes. *Vet Rec.*, **126**, 509.

Nolte O., Morscher J., Weiss H.E., Sonntag H. (2001) Autovaccination of dairy cows to

treat postpartum metritis caused by *Actinomyces pyogenes*. *Vaccine*, **19**, 3146-53.

Olson J.D., Ball L., Mortimer R.G., Farin P.W., Adney W.S., Huffman E.M. (1984) Aspects of bacteriology and endocrinology of cows with pyometra and retained fetal membranes. *Am Vet Res.*, **45**, 2251-5.

Okamoto K., Kanoe M., Watanabe T. (2001) Collagenolytic activity of a cell wall preparation from *Fusobacterium necrophorum* subsp. *Necrophorum*. *Microbios.*, **106** Suppl 2, 89-95.

Opsomer G., Grohn Y.T., Hertl J., Coryn M., Deluyker H., de Kruif A. (2000) Risk factors for postpartum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium : a field study. *Theriogenology*, **53**, 841-57.

Overton M.W., Sisco W.M., Reynolds J.P. (2003) Evaluation of effect of estradiol cypionate administered prophylactically to postparturient dairy cows at high risk for metritis. *JAVMA*, **223**, 846-851.

Paape M., Mehrzad J., Zhao X., Detilleux J., Burvenich C. (2002) Defense of the bovine Mammary Gland by Polymorphonuclear neutrophil leucocytes. *J. Mammary Gland Biol. And Neoplasia.*, **7**, 109-121.

Paisley L.G., Mickelson W.D., Anderson P.B. (1986) Mechanisms and therapy for retained fetal membranes and uterine infections of cows : a review. *Theriogenology*, **25**, 352-81.

Pasquin O. (2008) Effet d'un traitement intra-utérin à la céfapirine sur les performances de reproduction des vaches laitières. Thèse Méd Vét., Toulouse, n°8, 91p.

Pavaux C. (1981) Eléments d'anatomie. Constantin A, Meissonnier E, editors. *L'utérus de la vache*. Société française de buiatrie, Toulouse, 9-53, 355 p.

Peter A.T., Bosu W.T.K. (1988) Relationship of uterine infections and folliculogenesis in dairy cows during early puerperium. *Theriogenology.*, **30**, 1045-1051.

Peter A.T., Bosu W.T.K., Gilbert R.O. (1990) Absorption of *Escherichia coli* endotoxin (lipopolysaccharide) from the uteri of postpartum dairy cows. *Theriogenology*, **33**, 1011-1014.

Rasbech N.O. (1950) The normal involution of the uterus of the cow. *Nord Vet Med.*, **2**, 655-704.

Risco C.A., Hernandez J. (2003) Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention and reproductive performance in dairy cows affected with retained fetal membranes. *Theriogenology.*, **60**, 47-58.

Roberts S. J. (1986) Veterinary obstetrics and genital diseases. *Theriogenology*, Troisième édition, Ann Arbor, edwards Brothers, Michigan.

Robinson R.S., Mann G.E., Lamming G.E., Wathes D.C. (2001) Expression of ocytocin, oestrogen and progesterone receptors in uterine biopsy samples throughout the oestrus cycles and early pregnancy in cows. *Reproduction.*, 122, 965-79.

Roth J.A., Kaeberle M.L., Appell L.H., Nachreiner R.F. (1983) Association of increased estradiol and progesterone blood values with altered bovine polymorphonuclear leukocyte function. *Am J Vet Res.* **44**, 247-53.

Ruckebusch Y., Bayard F. (1975) Motility of the oviduct and utreus of the cow during the œstrus cycle. *J Reprod Fertil.* **43**, 23-32.

Runcinman D. (2004) The effect of vaginal speculum score and intra uterine antibiotic treatment on seasonally calving dairy cows at “risk” of developing endometritis, as measured by reproductive performance. Proceedings of the world Buiatrics Congress, Canada, *Intervet symposium.*

Saad A.M., Concha C., Astrom G. (1989) Alterations in neutrophil phagocytosis and lymphocyte blastogenesis in dairy cows around parturition. *Zentralbl Veterinarmed B.*, **36**, 337-45.

Sandals W.C.D., Curtis R.A., Cote J.F., Martin S.W. (1979) The effect of retained placenta and metritis complex on reproductive performance in dairy cattle. *A case control study. Can. Vet. J.*, **20**,132-135.

Santos N.R., Roman H.B., Gilbert R.O. (2006) The use of leukocyte esterase reagent strips for diagnosis of subclinical endometritis in dairy cows. *Theriogenology*, **66**, 666-7.

Schenkelaars E.J., Bonta I.L. (1986) Cyclooxygenase inhibitors promote the leukotriene C₄ induced release of β -glucuronidase from rat peritoneal macrophages : prostaglandin E₂ suppresses. *Int J Immunopharmac.*, **8**, 305-311.

Scnyder D. (1989) Veränderung am Endometrium der Kuh nach intrauteriner Applikation verschiedener Medikamente. *Veterinary Medecine, University of Berne.*

Scott S.M., Dobberstein S.E., Wailes W. (2006) Use of rectal temperature monitoring to identify post-partum metritis in dairy cattle. *J Anim Sci.*, **84**, suppl.1, 95.

Sheldon I.M., Dobson H. (2004) Postpartum uterine health in cattle. *Anim Reprod Sci.*, **82-83**,295-306.

Sheldon I.M., Lewis G., LeBlanc S., Gilbert R.O. (2006) Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, **65**, 1516-30.

Sheldon I.M., Noakes D.E. (1998) Comparison of three treatments for bovine endometritis. *VetRec.*, **142**, 575-9.

Sheldon I.M., Noakes D.E., Rycroft A.N., Dobson H. (2003) The effect on intrataurine administration of oestradiol on postpartum uterine involution in cattle.

Theriogenology, **59**,1357-71.

Sheldon I.M., Noakes D., Dobson H. (2000) The influence of ovarian activity and uterine involution determined by ultrasonography on subsequent reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology*, **54**, 409-19.

Slama H. (1996) Prostaglandines, leucotriènes et subinvolution utérine chez la vache. *Rec MédVét.*, **173**, 369-81.

Slama H., Vaillancourt D., Goff A.K. (1991) Pathophysiology of the puerperal period :relationship between prostaglandin E₂ (PGE₂) and uterine involution in the cow. *Theriogenology*,**36**, 1071- 92.

Slama H., Vaillancourt D., Goff A.K. (1993) Leukotriene B₄ in cows with normal calving, and in cows with retained fetal membranes and/or uterine subinvolution. *Can J Vet Res.*, **57**, 293-9.

Steffan J. (1987) Métrites en élevage bovin laitier. Quelques facteurs influencant leur fréquence et leurs conséquences sur la fertilité. *Rec. Méd. Vét.*, **166**, 183-188.

Stevens R.D., Dinsmore R., Ball L., Powers B.E. (1995) Postpartum pathologic changes associated with a palpable uterine lumen in dairy cattle. *The Bovine Practitioner*, **29**, 93-6.

Studer E., Morrow D.A. (1978) Postpartum evaluation of bovine reproductive potential : comparison of findings from genital tract examination per rectum, uterine culture, and endometrial biopsy. *J Am Vet Med Assoc.*, **172**, 489-94.

Studer E., Morrow D.A. (1980) Uterine cultures and histological evaluation as complements to routine postpartum examinations. *In* : Morrow MA, editor. *Current therapy in theriogenology : diagnostic, treatment and prevention of reproduction diseases in animals*. WB Saunders Compagny, Philadelphia, 223-6.

Subandrio A.L., Sheldon I.M., Noakes D.E. (2000) Peripheral and intrauterine neutrophil function in the cow: the influence of endogenous sex steroid hormones. *Theriogenology*. **53**, 1591-608.

Sutton D., Watson C.L., Lohuis J.C.M., Dohmen M.J.W. (1994) Comparative clinical cure of subacute and chronic endometritis in dairy cows after intra-uterine infusion of either Metrijet Super® or Metrijet 1500® , or after non-treatment. *Proceedings of the Vith International Congress of EAVPT, Edinburgh*, 107-108.

Tennant B., Kendrick J. W., Petticord F. (1967) Uterine involution and ovarian function in the postpartum cows. A retrospective analysis of 2338 genital organ examination. *Cornell Vet.*, **57**,543-57.

Tennant B, Peddicord R.G. (1968) The influence of delayed uterine involution and

endometritis on bovine fertility. *Cornell Vet.*, **58**, 185-92.

Thibier M., Steffan J. (1988) Les métrites dans la pathologie du postpartum chez la vache laitière. Epidémiologie et cyclicité in Mieux connaître, comprendre et maîtriser la fécondité bovine. *J. De la SFB*, **1**, 157-183.

Thun R., Kündig H., Zerobin K., Kindahl H., Gustafsson B.K., Ziegler W. (1993) Uterine motility of cattle during late pregnancy, labor and puerperium. III. Use of flunixin meglumine and endocrine changes. *Scweiz Arch Tierheilk.*, **135**, 333-44.

Toma B., Dufour B., Sanaa M. (2001) *Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies transmissibles majeures*. 2nd ed. Paris : Jouve, 696p.

Trinder N., Woodhouse C.D., Renton C.P. (1969) The effect of vitamin E and selenium on the incidence of retained placenta in dairy cows. *Vet. Rec.*, **85**, 550.

Vynckier L., Debackere M., De Kruif A., Coryn M. (1990) Plasma estradiol-17 beta concentrations in the cow induced estrus and after injection of estradiol-17 beta and estradiol-17 betacyphonate- a preliminary study. *J Vet Pharmacol Ther*, **13**, 36-42.

Wagner D.C., BonDurant R.H., Sischo W.M. (2001) Reproductive effects of estradiol cypionate in postparturient dairy cows. *J Am Vet Med Assoc.*, **219**, 220-3.

Wagner W.C., Hansel W. (1969) Reproductive physiology of the postpartum cow. Clinical and histological findings. *J Reprod Fert.*, **18**, 493-500.

Watson E.D. (1984) Plasma concentrations of PGFM in two cows with and two cows without postpartum endometritis. *Vet Rec.*, **114**, 479.

Weems C.W., Weems Y.S., Randel R.D. (2006) Prostaglandins and reproduction in female farm animals. *Vet. J.*, **171**, 206-228.

Williams E.J., Fischer D.P., Noakes D.E., England G.C.W., Rycroft A., Dobson H., Sheldon I.M. (2007) The relation between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow. *Theriogenology*, **68**, 549-559.

Williams E.J., Fischer D.P., Pfeiffer D.U., England G.C., Noakes D.E., Dobson H., Sheldon I.M. (2005) Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, **63**, 102-17.

Winters K. R. H., Meyer E., Van Merris V. M., Van de broeck W. L. M., Duchateau L., Burvenich C. (2003) Sex steroid hormones do not influence the oxidative burst activity of polymorphonuclear leukocytes from ovariectomized cows in vitro. *Steroids*, **68**, 397-406.

Wittenbrink M.M., Kirpal G., Thiele D., Fischer D., Krauss H., Bisping W. (1994) Detection of *Chlamydia psittaci* in vaginal discharge of cows: a necessary enlargement of bacteriologic diagnosis for the etiologic clarification of fertility disorders in the female cow. *Zentralbl Veterinarmed B.*, **41**,492-503.

Youngquist R.S, Dawn Shore M. (1997) Postpartum uterine infections. *In : Youngquist RS, editor. Current therapy in large animal theriogenology.* WB Saunders Compagny, Philadelphia, 335-7.

Zerbe H., Obadnik C., Leibold W., Schuberth H.J. (2002) Lochial secretions of *Escherichia coli*- or *Arcanobacterium pyogenes*-infected bovine uteri modulate the phenotupe an the functional capacity of neutrophilic granulocytes. *Theriogenology*, **57**, 1161-1177.