



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
Eprints ID : 15513

To cite this version :

Campistron, Marie-Anne. *Diagnostic et traitement des endométrites bactériennes chez la jument : étude des pratiques des vétérinaires équins en France en 2015*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2016, 84 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DES ENDOMETRITES BACTERIENNES CHEZ LA JUMENT

ETUDE DES PRATIQUES DES VETERINAIRES EQUINS EN FRANCE EN 2015

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Marie-Anne CAMPISTRON

Née, le 1 Août 1989 à Auch (32)

Directeur de thèse : Mme Sylvie CHASTANT-MAILLARD

JURY

PRESIDENT :

Mme Bettina COUDERC

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Sylvie CHASTANT-MAILLARD

Mme Véronique GAYRARD-TROY

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture de l'Agroalimentaire et de la Forêt
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directrice : **Madame Isabelle CHMITELIN**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **DAHAN Julien**, *Médecine Interne*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
M. **TANIS Jean-Benoît**, *Anatomie – Imagerie Médicale*

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Bettina Couderc

Professeur de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse

Cancérologie

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Madame le Professeur Sylvie CHASTANT

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie de la reproduction

Qui m'a a fait l'honneur d'accepter la direction de ma thèse.
Pour son aide précieuse et sa disponibilité,
Sincères remerciements.

A Madame le Professeur Véronique GAYRARD TROY

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiologie de la Reproduction, endocrinologie.

Qui m'a fait l'honneur de prendre part à mon jury,
Sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-François BRUYAS

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Nantes

Pathologie de la Reproduction.

Pour ses corrections et ses conseils avisés,

Sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Xavier BERTHELOT

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie de la Reproduction.

Pour ses explications précieuses,

Sincère reconnaissance.

A Madame Valérie COLOMBANI

Docteur vétérinaire

Rédactrice en chef des revues Le Point vétérinaire et Pratique vétérinaire équine

Qui a permis la réalisation de ce travail.

Pour son aimable collaboration et son aide précieuse,

Tous mes remerciements.

A mes amis, les vieux et les moins vieux, du poney, de l'école du lycée ou d'ailleurs.
Merci pour votre aide dans les galères, votre présence dans les bons moments et votre soutien en toutes circonstances.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
1. LES ENDOMETRITES CHEZ LA JUMENT	12
1.1. Histologie de l'utérus	12
1.2. Inflammation endométriale	12
1.3. Typologie	14
1.3.1. Endométrite infectieuse	14
1.3.2. Endométrite dégénérative chronique	15
1.3.3. Endométrite post-insémination persistante (Persistant mating induced endometritis ou PMIE)	16
1.4. Facteurs favorisants	17
1.4.1. Facteurs anatomiques	17
1.4.2. Facteurs histologiques	19
1.4.3. Facteurs physiologiques	19
1.5. Impact sur la fertilité	21
1.6. Diagnostic	22
1.6.1. Cytologie et bactériologie	23
1.6.2. Echographie	27
1.6.3. Histologie	28
1.6.4. Endoscopie	30
1.7. Traitement des endométrites	31
1.7.1. Stimuler la vidange utérine	31
1.7.2. Antibiothérapie	34
1.7.3. Traitements visant à potentialiser l'effet des antibiotiques	42
1.7.4. Traitements visant à moduler la réponse immunitaire utérine	45
2. ETUDES DES PRATIQUES EN MATIERE DE DIAGNOSTIC ET DE TRAITEMENT	49

2.1. Matériels et méthodes	49
2.1.1. Questionnaire (FIGURE 10).....	49
2.1.2. Mise en ligne et diffusion du questionnaire	50
2.2. Résultats et discussion.....	56
2.2.1. Population des répondants	56
2.2.2. Diagnostic des endométrites bactériennes chroniques.....	57
2.2.3. Traitement local des endométrites bactériennes chroniques.....	60
2.2.4. Traitements utérotoniques.....	66
2.2.5. Traitement systémique des endométrites bactériennes chroniques.	67
Conclusion.....	70

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 Structure histologique de l'utérus.....	13
FIGURE 2 Coupe histologique du <i>stratum spongiosum</i> d'une jument présentant une endométrite aiguë (grossissement x400).....	13
FIGURE 3 Conformation vulvaire	17
FIGURE 4 Représentation schématique des différentes conformations vulvaires rencontrées	18
FIGURE 5 Lacération cervicale observable à l'examen vaginoscopique : la zone en pointillés marque la perte de substance au niveau du col	19
FIGURE 6 Proposition de modèle des défenses immunitaires locales au niveau de l'utérus chez la jument et leur rôle dans la résistance ou la sensibilité aux endométrites infectieuses chroniques et post-saille.....	20
FIGURE 7 Observation échographique de liquide libre dans la lumière utérine en coupe transversale.....	28
FIGURE 8 Coupes histologiques présentant les 4 stades définis par Kenney et Doig (1986). Microscope optique grossissement x40.....	30
FIGURE 9 : Type d'activité des vétérinaires ayant répondu	50
FIGURE 10 : Questionnaire mis en ligne.	55
FIGURE 11 : Département d'origine des vétérinaires répondants : la taille des cercles correspond au nombre de vétérinaires ayant répondu dans chaque département	56
FIGURE 12 : Part de la reproduction au sein de la clientèle	57
FIGURE 13 : Principales situations conduisant au diagnostic des endométrites bactériennes chroniques.	57
FIGURE 14 : Types de prélèvements utilisés pour l'examen bactériologique	59
FIGURE 15 : Types de prélèvements utilisés pour l'examen cytologique	59
FIGURE 16 : Fréquence d'utilisation des différents traitements intra-utérins en cas d'endométrites bactériennes chroniques	58
FIGURE 17 : Volume de solution administrée dans l'utérus au cours d'un flush.....	61
FIGURE 18 : Nombre de flushes réalisés au cours d'un lavage.....	62
FIGURE 19 : Antiseptiques ou antibiotiques ajoutés à la solution de lavage.....	62
FIGURE 20 : Critères d'arrêt des lavages utérins.....	64
FIGURE 21 : Différents types de spécialités utilisés pour le traitement antibiotique des endométrites bactériennes chronique.	65
FIGURE 22 : Différents antibiotiques utilisés pour le traitement intra-utérin des endométrites bactériennes chroniques	66

FIGURE 23 : Traitements utérotoniques administrés dans le cadre du traitement des endométrites bactériennes chroniques.....	67
FIGURE 24 : Différents traitements systémiques utilisés dans le traitement des endométrites bactériennes chroniques	68
FIGURE 25 : Différents antibiotiques utilisés dans le traitement par voie systémique des endométrites bactériennes chroniques.....	69

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 Taux de gestation à 28 jours par cycle en fonction du nombre de neutrophiles observés sur une cytologie utérine au microscope optique (x400)	21
TABLEAU 2 : Incidence de l'accumulation de liquide dans l'utérus après insémination ...	21
TABLEAU 3 Evaluation échographique de la quantité de liquide utérin en œstrus et taux de gestation chez 208 juments	22
TABLEAU 4 Différents critères d'évaluation du degré d'inflammation en fonction de la cytologie : par rapport au pourcentage de neutrophiles par rapport au nombre total de cellules ou du nombre moyen de neutrophiles par champs	24
TABLEAU 5 Détermination du score bactérien d'une lame de cytologie en fonction du nombre de bactéries par champ (x1000),	24
TABLEAU 6 Score d'une lame de cytologie en fonction de la proportion de débris couvrant la surface de la lame	24
TABLEAU 7 : Valeurs diagnostiques de la bactériologie et de la cytologie pour le diagnostic des endométrites	26
TABLEAU 8 : Valeurs diagnostiques de la bactériologie et de la cytologie, réalisées à partir d'un lavage de faible volume, pour le diagnostic des endométrites.....	26
TABLEAU 9 Taux de gestations menées à terme en fonction de la catégorie histologique à laquelle appartient la biopsie endométriale	29
TABLEAU 10 : Effet de différents traitements administrés après insémination sur le taux de gestation.	36
TABLEAU 11 Principaux antifongiques utilisés en cas d'endométrites mycosiques et leur posologie	42
TABLEAU 12 : Fréquence d'utilisation des différents outils permettant le diagnostic des endométrites bactériennes chroniques.....	58
TABLEAU 13 : Fréquence d'utilisation des différents traitements intra-utérins en cas d'endométrites bactériennes chroniques	60

Introduction

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

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

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

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

1. Les endométrites chez la jument

1.1. Histologie de l'utérus

On distingue trois couches au sein de la paroi utérine (Priedkalns et Leiser, 2013 ; FIGURE 1) :

- Le périmètre représente la couche la plus externe. Il s'agit d'un tissu conjonctif lâche contenant des fibres musculaires lisses ainsi que de nombreux vaisseaux lymphatiques et sanguins. Cette séreuse est recouverte par le mesothélium péritonéal.
- Le myomètre est constitué de deux couches musculaires : une couche interne circulaire et une couche externe longitudinale. Ces deux couches musculaires sont séparées par une couche vasculaire riche en vaisseaux lymphatiques, artères et veines assurant l'irrigation et drainage de l'endomètre.
- L'endomètre représente la muqueuse et la sous-muqueuse de la paroi utérine. On observe une zone fonctionnelle, pouvant dégénérer partiellement voire totalement à certains stades du cycle ; celle-ci est issue d'une zone basale non fonctionnelle, toujours préservée.

La partie fonctionnelle de l'endomètre comprend, chez la jument, l'épithélium de surface cylindrique simple en partie cilié et la sous muqueuse. Le *stratum compactum*, partie la plus superficielle de la sous-muqueuse, est constitué d'un tissu conjonctif lâche richement vascularisé et contenant de nombreux fibrocytes, macrophages et mastocytes. C'est également dans le *stratum compactum* que l'on peut identifier physiologiquement des neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes et plasmocytes. Le *stratum spongiosum* est la partie la plus profonde de la sous-muqueuse et de la partie fonctionnelle. Il s'agit là aussi d'un tissu conjonctif lâche, mais beaucoup moins cellulaire que le *stratum compactum* (Ginther, 1992 ; Priedkalns et Leiser, 2013).

On trouve au sein de l'endomètre des glandes tubulaires, dont l'épithélium contient à la fois des cellules sécrétoires et des cellules ciliées (Priedkalns et Leiser, 2013). Ces glandes sécrètent une couche de mucus qui va être mise en mouvement le long des plis longitudinaux de l'utérus par l'activité des cellules ciliées, créant ainsi un ascenseur mucociliaire.

1.2. Inflammation endométriale

L'endométrite est une inflammation de l'endomètre, couche la plus superficielle de la paroi utérine. Elle se traduit histologiquement par une infiltration de l'endomètre par des cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, monocytes, lymphocytes...) (FIGURE 2). Elle se

manifeste fréquemment par l'accumulation de liquide dans l'utérus en quantité plus ou moins importante (Paccamonti et Pycock, 2009).

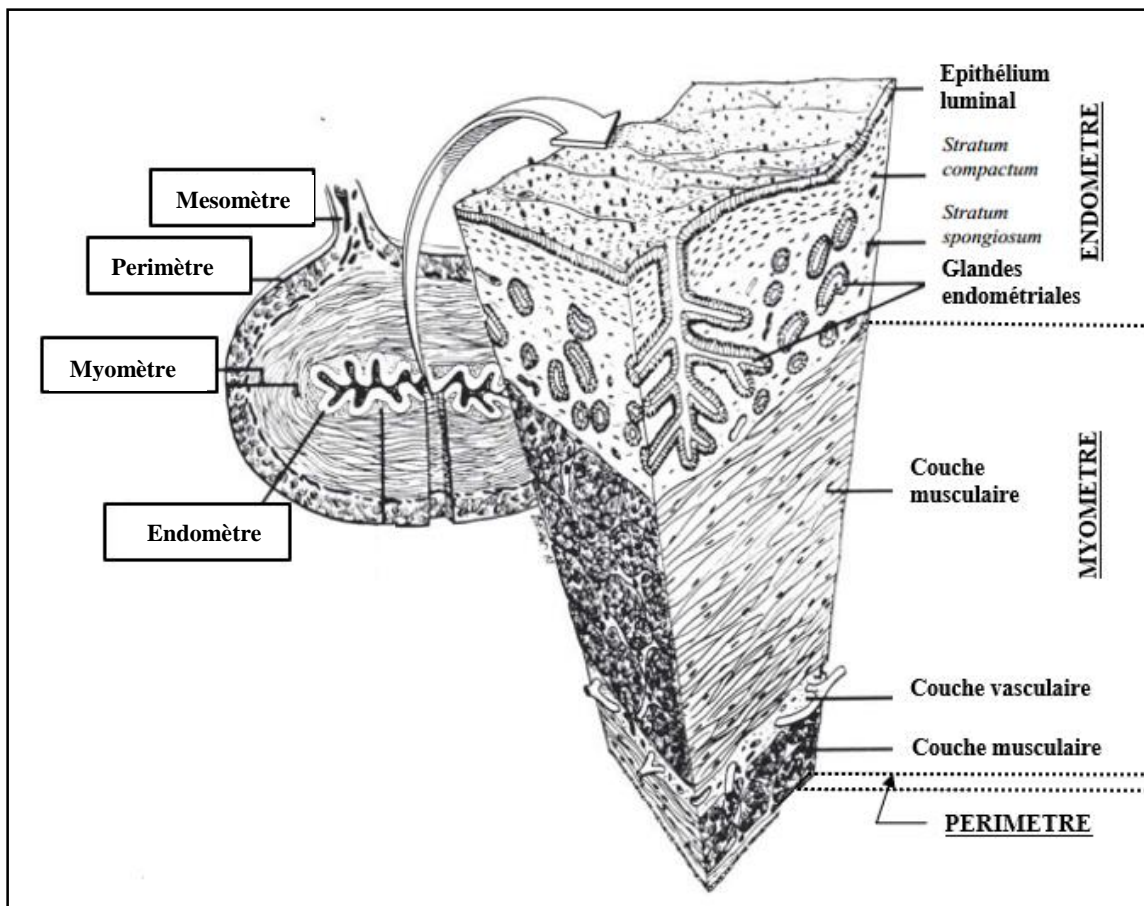


FIGURE 1 Structure histologique de l'utérus (d'après Lefranc, 2001)

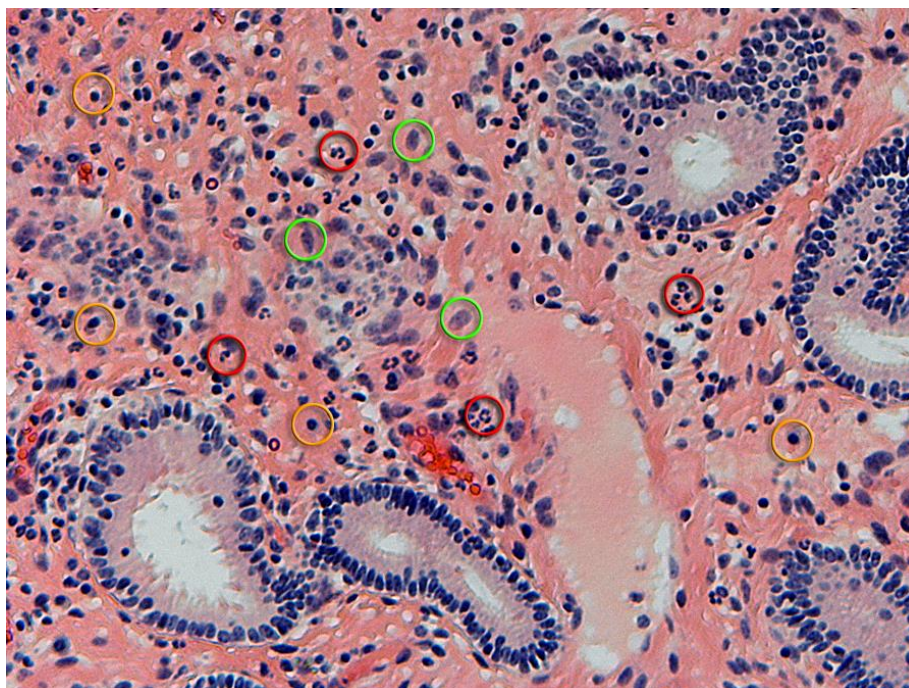


FIGURE 2 Coupe histologique du *stratum spongiosum* d'une jument présentant une endométrite aiguë (grossissement x400). Infiltration par des neutrophiles (cercles rouges), des lymphocytes ou monocytes (cercles jaunes). Les cellules stromales correspondent aux cercles verts (Lofstedt, 2013)

L'endométrite peut être physiologique et constitue alors un mécanisme de défense de l'utérus vis-à-vis de diverses agressions, mais on la considère comme pathologique lorsqu'elle se prolonge dans le temps ou présente une intensité anormale (Couroucé-Malblanc et Thiriet, 2010). On considère notamment qu'une petite quantité de liquide dans l'utérus en début d'œstrus est physiologique, mais que la mise en évidence de liquide intra-utérin en diœstrus est synonyme d'inflammation et est pathologique (Newcombe, 1997).

1.3. Typologie

Les endométrites pathologiques peuvent être de différents types.

1.3.1. *Endométrite infectieuse*

Ces endométrites peuvent être vénériennes, transmises par des animaux porteurs sains, à la faveur d'une saillie, d'un examen gynécologique.

Les germes impliqués sont principalement *Taylorella equigenitalis* (agent responsable de la métrite contagieuse équine), *Klebsiella pneumoniae* de types 1, 2 et 5 ainsi que certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa*. Chez un étalon porteur asymptomatique, on les trouve à la surface du pénis et dans l'urètre distal (Paccamonti et Pycock, 2009). Il est donc important de détecter et éliminer ces germes avant la mise à la reproduction afin d'éviter une propagation entre les animaux.

Une endométrite infectieuse peut également être causée par une contamination de l'utérus par des agents opportunistes bactériens ou fongiques dans diverses situations telles que : la mise bas, la présence d'un pneumovagin ou une mauvaise fermeture du col, ces situations favorisant une contamination ascendante.

Par ailleurs, la présence dans l'utérus de bactéries ou agents fongiques commensaux du tractus génital, du fait de l'incapacité pour la jument à évacuer le contenu utérin, peut aussi être à l'origine d'une endométrite (Paccamonti et Pycock, 2009 ; Couroucé-Malblanc et Thiriet, 2010). De même, un traitement antibactérien ou antifongique mal maîtrisé peut conduire dans un second temps à une prolifération de germes, respectivement champignons ou bactéries, déjà présents au niveau des voies génitales de la jument et donc à une endométrite (LeBlanc, 2008).

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

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

- *Streptococcus equi* spp *zooepidemicus*
- *Escherichia coli* (et *Enterobacter* spp.)
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae*

Les principaux agents fongiques incriminés sont *Candida* spp. et *Aspergillus* spp. Les contaminations sont généralement d'origine fécale ou cutanée. La particularité des endométrites fongiques est qu'elles sont fréquemment associées à des traitements antibiotiques inadéquats ou répétés à l'origine d'une altération de la microflore génitale et des défenses utérines. Ce n'est toutefois pas systématique, et ces affections peuvent résulter de l'accumulation de facteurs favorisants, souvent chez les juments âgées. La présence d'une affection fongique est souvent associée à un mauvais pronostic concernant l'avenir reproductif de la jument (Paccamonti et Pycock, 2009).

La seule endométrite infectieuse évoluant réellement selon un mode aigu est la métrite puerpérale. Il s'agit d'une infection utérine consécutive à la mise-bas, et souvent secondaire à une dystocie ou une rétention placentaire. L'utérus est alors le siège d'une multiplication bactérienne importante qui s'accompagne d'une contamination des tissus profonds et d'une diffusion des toxines ou des agents infectieux dans la circulation générale à l'origine de signes généraux et parfois compliquée d'une fourbure (Bruyas, 2013b). Le traitement de l'affection utérine s'accompagne alors d'un traitement de soutien systémique que nous ne détaillerons pas ici : fluidothérapie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, couverture antibiotique large (LeBlanc, 2010b).

Dans les autres cas, les endométrites peuvent être aiguës sur le plan histologique mais évoluent cliniquement selon un mode chronique. Celles-ci se manifestent rarement par des signes généraux, mais on met fréquemment en évidence la présence de liquide dans l'utérus et on observe occasionnellement des écoulements vulvaires qui sont alors très épais, purulents et de couleur blanche à jaune. De nombreux cas ne se manifestent que par une infertilité (Malschitzky et al., 2006).

1.3.2. Endométrite dégénérative chronique

Cette entité concerne surtout les juments âgées et/ou pluripares et va de pair avec une dégénérescence de l'utérus. Ces endométrites, appelées abusivement endométrioses, évoluent souvent de manière insidieuse sans autre signe clinique que l'infertilité, sont le fruit d'un cercle vicieux au sein duquel les modifications anatomiques et histologiques de l'utérus, que nous

verrons en détail par la suite et notamment liées à l'âge, créent un environnement défavorable à l'implantation d'un embryon, et favorisent la contamination et l'installation d'une inflammation qui va induire à son tour des remaniements au sein de l'endomètre (LeBlanc et Causey, 2009). Le phénomène d'« inflam-aging » ou installation progressive d'une inflammation systémique de faible intensité associée au vieillissement est décrit chez le cheval comme chez l'homme. Il serait plus marqué chez les chevaux présentant une surcharge pondérale et pourrait contribuer à la dégénérescence de l'utérus d'après LeBlanc et Causey (2009). Les juments présentant ce type d'endométrites sont difficiles à prendre en charge médicalement, et le pronostic en termes de succès reproductif est réservé pour les cas sévères. Si la fécondation et le développement embryonnaire précoces peuvent se faire malgré la présence de ces modifications, la placentation sera en générale défectueuse notamment du fait d'une diminution du nombre de glandes endométriales, et la gestation n'ira pas jusqu'à son terme (Bruyas, 2013a).

1.3.3. Endométrite post-insémination persistante (Persistant mating induced endometritis ou PMIE)

On observe de manière physiologique chez la jument une inflammation post-saillie liée à la présence de la semence, de germes et de débris intra-utérins. Ce phénomène est caractérisé par un afflux de polynucléaires neutrophiles et la présence de fluide libre dans la lumière utérine. Dans les situations normales, cette inflammation atteint un pic après 6 à 12 heures, et le contenu utérin est éliminé dans les 48 heures après insémination (Katila, 1996) laissant un environnement favorable à l'embryon qui descend dans la lumière utérine environ 5,5 jours après fécondation (Paccamonti et Pycock, 2009).

Chez certaines juments, dites sensibles, cette inflammation va perdurer au-delà de 5 jours faisant de l'utérus un environnement défavorable à l'embryon et entraînant un relargage de prostaglandines $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) à l'origine d'une chute des concentrations en progestérone et donc un retour en œstrus (Allen et Pycock, 1988). Cette affection, classée troisième en terme de fréquence chez la jument adulte (Traub-Dargatz et al., 1991), concerne 15% des juments Pur-Sang après monte naturelle (Zent et al., 1998). On est ici face à une endométrite d'origine non infectieuse, même si elle peut être associée à des endométrites infectieuses chroniques, liées à l'incapacité de la jument à vidanger correctement son utérus.

Nous avons donc vu que les endométrites peuvent avoir différentes origines, sachant qu'il est parfois difficile, voire impossible de se placer dans une unique catégorie du fait de l'aspect plurifactoriel de cette affection. On peut ainsi observer des endométrites bactériennes favorisées par un mauvais drainage de l'utérus ou encore des surinfections fongiques sur une cause

primaire bactérienne ou encore l'apparition d'un défaut de drainage sur de vieilles juments dont la paroi utérine a subi des modifications dégénératives liées à l'âge. Nous allons à présent nous intéresser aux facteurs susceptibles de favoriser la survenue d'une endométrite quelle qu'elle soit.

1.4. Facteurs favorisants

1.4.1. Facteurs anatomiques

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

1.4.1.1. Vulve et sphincter vestibulo-vaginal

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

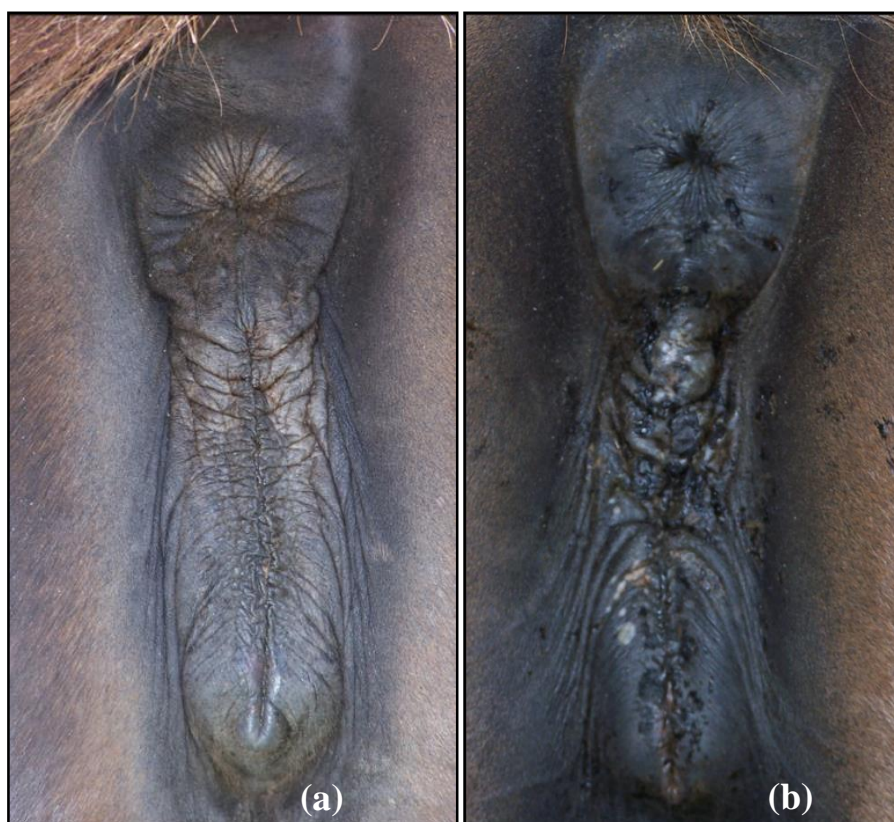


FIGURE 3 Conformation vulvaire : a. Vulve saine l'apposition des deux lèvres permet une bonne étanchéité b. Vulve anormale présentant des cicatrices empêchant une bonne étanchéité (Maischberger et al., 2008).

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

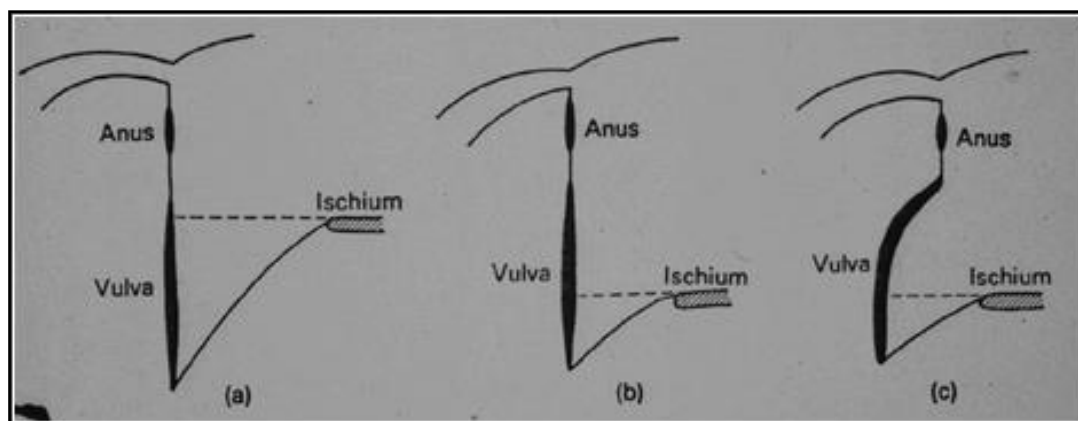


FIGURE 4 Représentation schématique des différentes conformations vulvaires rencontrées : a. Bonne conformation, b. Commissure dorsale trop haute, c. Vulve basculée (Caudle, 1996).

1.4.1.1. Col

Le col de l'utérus, lorsqu'il est fermé, interdit l'entrée d'éléments étrangers dans l'utérus, et joue un rôle protecteur (Ginther, 1992). Un défaut d'étanchéité va alors permettre une contamination ascendante de l'utérus par des microorganismes d'origine fécale ou provenant de la microflore vestibulaire et vaginale (Couroucé-Malblanc et Thiriet, 2010) ainsi que l'entrée d'urine. Inversement, une ouverture insuffisante du col en œstrus va nuire à un drainage correct du contenu utérin (débris, fluides, germes, spermatozoïdes et liquide séminal après insémination) et à nouveau favoriser l'inflammation, voire l'infection, de l'endomètre (Maischberger et al., 2008 ; LeBlanc et Causey, 2009). Ainsi 75% des juments présentant une PMIE ont un col fermé 36 à 48h après insémination (Malschitzky et al., 2006). Des lésions cervicales, souvent conséquences de manœuvres obstétricales, peuvent avoir l'une ou l'autre conséquence (FIGURE 5).

1.4.1.2. Utérus

L'utérus subit des modifications de conformation au cours de la vie de la jument. Elles peuvent apparaître du seul fait de l'avancée en âge ou être liées au nombre de gestations. Un utérus pendulaire, une disparition des plis longitudinaux de l'endomètre ou encore des adhérences au niveau de la paroi utérine vont favoriser une accumulation de fluide dans l'utérus et la persistance de l'inflammation (LeBlanc et Causey, 2009).

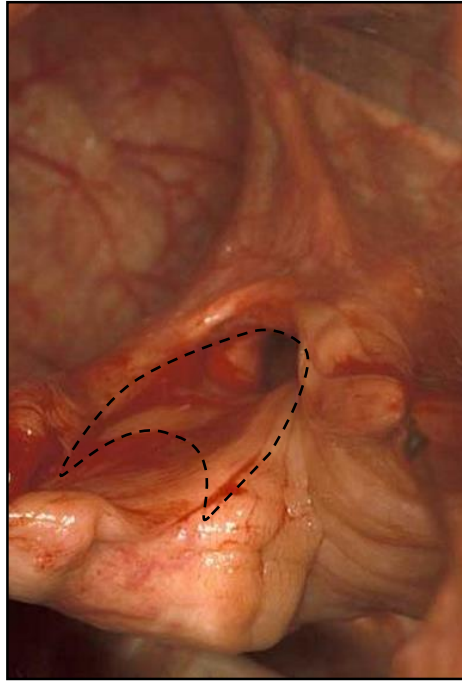


FIGURE 5 : Lacération cervicale observable à l'examen vaginoscopique : la zone en pointillés marque la perte de substance au niveau du col (d'après Blanchard et al., 1998).

1.4.2. Facteurs histologiques

Associées aux anomalies anatomiques de l'utérus, des altérations histologiques peuvent accroître la sensibilité aux endométrites. Celles-ci peuvent être liées à l'âge et aux imprégnations hormonales cycliques (Ricketts et Alonso, 1991) et leur apparition, accélérée par des stimulations et inflammations répétées. Ces modifications de l'endomètre sont caractéristiques des endométrites chroniques dégénératives. On peut citer la lymphangiectasie (dilatation des canaux lymphatiques drainant l'endomètre conduisant à des lacunes lymphatiques), l'hyperplasie glandulaire, la fibrose périglandulaire, la dégénérescence vasculaire ou encore les modifications de l'appareil mucociliaire, comme une disparition des cils, une baisse de leur mobilité ou un asynchronisme (LeBlanc et Causey, 2009). L'ascenseur mucociliaire contribue en effet en synergie avec les contractions utérines à l'élimination des débris, des bactéries et des résidus de la fécondation tels que les spermatozoïdes et le plasma séminal (Causey, 2007a) et joue ainsi un rôle primordial dans les défenses utérines.

1.4.3. Facteurs physiologiques

Certaines juments ayant une sensibilité accrue aux endométrites présentent un retard de vidange utérine après insémination ou saillie (Evans et al., 1987 ; Troedsson et Liu, 1991). Elles accumulent également 6 fois plus de liquide intra-utérin après challenge bactérien (Troedsson et Liu, 1992). Ce retard de vidange peut être lié à un défaut de contraction du myomètre. En effet, chez les juments qualifiées de sensibles, l'activité myoélectrique après inoculation

bactérienne intra-utérine est nettement retardée par rapport à celles de juments qualifiées de résistantes, mais aussi bien moindre (Troedsson et al., 1993a). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette différence d'activité, comme la fibrose myométriale (Dimock et Edwards, 1928) ou encore un défaut intrinsèque de contractilité des cellules myométriales (Rigby, 2001). A ce défaut de contractilité utérine peut s'ajouter un dysfonctionnement de l'ascenseur mucociliaire de la muqueuse utérine.

Le rôle des défenses immunitaires de la jument dans la physiopathologie des endométrites a également été étudié (FIGURE 6). Il semble que l'immunité humorale soit fonctionnelle chez les juments qualifiées de sensibles aux endométrites, et ne soit donc pas un facteur majeur dans la physiopathologie des endométrites. De nombreuses études ont abordé le rôle des polynucléaires neutrophiles (GNN) dans la résistance aux endométrites, avec des résultats contrastés, montrant tantôt que les GNN sont moins fonctionnels chez les juments sensibles, tantôt qu'ils le sont autant voire plus que chez les juments que l'on considère comme résistantes (Troedsson, 1999). Il a été montré par la suite, que, pour les juments dites sensibles aux endométrites, l'environnement local intra-utérin est à l'origine d'un défaut de phagocytose par les neutrophiles du fait, notamment, d'un défaut d'opsonisation. Ces mêmes neutrophiles s'avèrent en effet parfaitement fonctionnels *in vitro*, dans un milieu adéquat (Troedsson et al., 1993b).

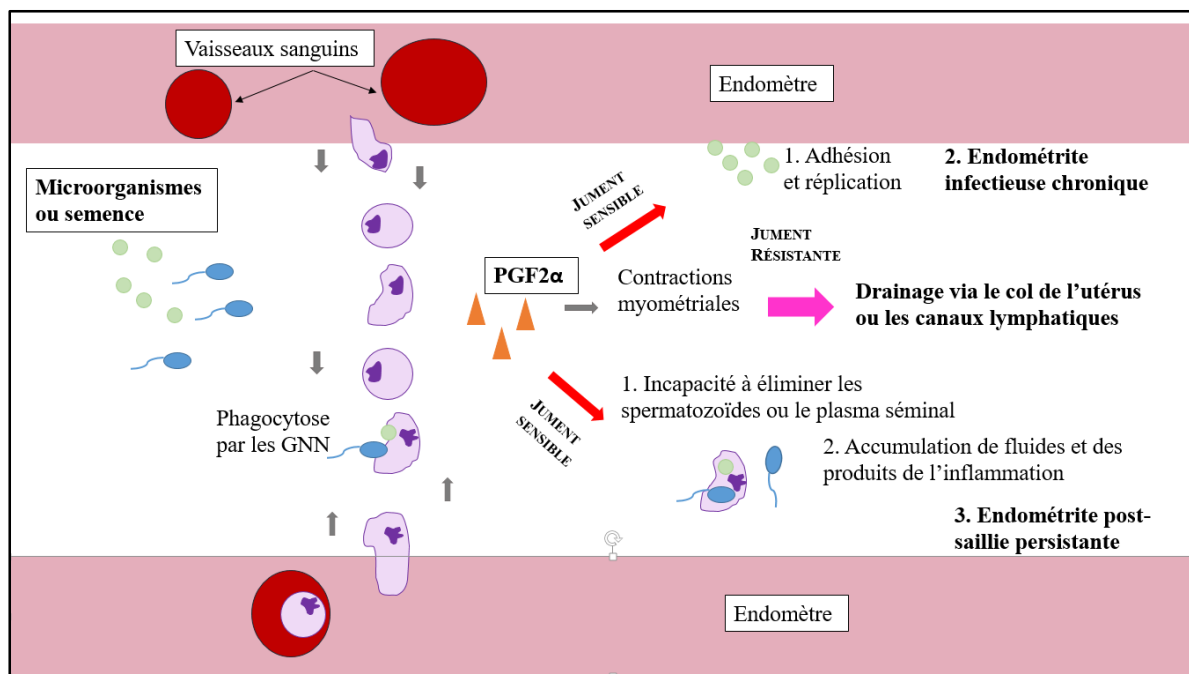


FIGURE 6 Proposition de modèle des défenses immunitaires locales au niveau de l'utérus chez la jument et leur rôle dans la résistance ou la sensibilité aux endométrites infectieuses chroniques et post-saillie. (D'après Troedsson, 1999)

1.5. Impact sur la fertilité

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

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

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

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

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

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

TABLEAU 2 : Incidence de l'accumulation de liquide dans l'utérus après insémination (d'après Barbacini et al., 2003).

(^{a,b} Les pourcentages présentant des exposants différents sont significativement différents au seuil de $p < 0,05$)

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

Cette accumulation de liquide a un impact négatif sur la fertilité ; le taux de gestation va de 53 à 62% en l'absence de fluide contre 22 à 49% en présence de fluide (Newcombe, 1997 ;

Watson et al., 2001 ; Barbacini et al., 2003). Une augmentation du taux de morts embryonnaires est également rapportée (Adams et al., 1987).

Les résultats des études sont plus nuancés quant à l'accumulation de fluide au cours de l'œstrus qui n'est pas clairement liée à une dégradation des performances de reproduction. En effet, 11% à 39% des juments accumulent du liquide intra-utérin en œstrus (Squires et al., 1989 ; Watson, 2000) et présentent également une diminution du taux de récupération d'embryons. Ces résultats s'opposent à ceux de Reilas et al. (1997) mais concordent avec les conclusions ultérieures de Pycock et Newcombe (1996b) qui ont mis en évidence des taux de gestation diminués suite à la mise en évidence de liquide dans l'utérus en œstrus (**TABLEAU 3**).

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

Epaisseur de liquide dans l'utérus avant insémination	Nombre de juments	Taux de gestation
Absence de fluide visible	185	52%
1 à 20 mm	15	27%
>20 mm	8	13%

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

1.6. Diagnostic

Hormis dans le cas des endométrites vénériennes qui peut se faire avant la saison de reproduction afin de détecter les animaux porteurs, le diagnostic des endométrites se fait généralement au cours de l'investigation d'une infertilité. L'examen clinique ainsi que l'anamnèse et les commémoratifs apportent de nombreux éléments. Ainsi, les résultats de reproduction des saisons ou des cycles précédents, les modalités de mise à la reproduction ainsi que l'historique d'éventuelles lésions au niveau de l'appareil génital, consécutives à une mise bas ou à des manipulations obstétricales permettent déjà d'orienter le diagnostic. L'examen clinique va mettre en évidence certains facteurs favorisant des endométrites comme les défauts de conformation de l'appareil génital ainsi que les lésions ou leurs séquelles au niveau de la vulve, du vagin ou du col. La suspicion d'endométrite devra ensuite être investiguée, et le praticien dispose pour cela de différents outils.

1.6.1. Cytologie et bactériologie

Outils diagnostiques bien connus, la cytologie et la bactériologie sont fréquemment utilisées pour mettre en évidence les endométrites, bactériennes notamment. Réaliser des prélèvements utérins chez la jument, mais également au niveau de la fosse clitoridienne, du sinus clitoridien et du vestibule ainsi que chez l'étalon au niveau de l'urètre, de la semence et de la fosse urétrale (et/ ou le sinus urétral) est particulièrement utile pour détecter les pathogènes sexuellement transmissibles avant la saison de monte (Paccamonti et Pycock, 2009).

Le prélèvement utérin peut être réalisé de manière standard à l'aide d'un écouvillon classique, protégé des contaminations par la main du manipulateur jusqu'au passage de l'entrée du col, avec un écouvillon sous double gaine, avec une cyto Brosse (méthode qui semble apporter les meilleurs résultats pour l'analyse cytologique) ou encore à partir de biopsies (Card, 2005 ; Cocchia et al., 2012 ; Walter et al., 2012 ; Buczkowska et al., 2014). On peut également réaliser un rinçage de faible volume de l'utérus avec du liquide physiologique tamponné (entre 60 et 250 mL selon les études). L'échantillon est ensuite centrifugé afin de récupérer le culot qui est remis en suspension dans une petite quantité de liquide pour être mis en culture ou étalé sur lame pour étude cytologique (Ball et al., 1988 ; Cocchia et al., 2012 ; Christoffersen et al., 2015).

La présence de cellules endométriales permet de s'assurer de la qualité du frottis (Paccamonti et Pycock, 2009). On observe également des neutrophiles, des lymphocytes, des monocytes ou macrophages, des érythrocytes et des squames. Les paramètres suivants sont évalués : nombre de neutrophiles, présence de bactéries, levures ou champignons, présence de débris. Les germes et les débris doivent être quantifiés (Card, 2005). Différents critères ont été proposés pour interpréter les résultats de cytologie, sans réel consensus. Selon les auteurs, il faut prendre en compte, le nombre de neutrophiles par champ, le nombre de neutrophiles par lame, le ratio neutrophiles/cellules épithéliales ou encore le pourcentage de neutrophiles par rapport au nombre total de cellules. Par ailleurs, certains proposent une distinction entre une cytologie positive et négative, alors que d'autres préfèrent quantifier le degré d'inflammation (Knudsen, 1964 ; Wingfield Digby et Ricketts, 1981 ; Asbury, 1984a, 1984b ; Couto et Hughes, 1984 ; La Coeur et Sprinkle, 1985 ; Crickman et Pugh, 1986 ; Ley, 1986 ; Ricketts et Mackintosh, 1986 ; Ball et al., 1988 ; Purswell et al., 1989 ; Brook, 1993 ; Nielsen, 2005). Par exemple, une endométrite active se caractérise d'après Paccamonti et Pycock (2009) par la présence de plus de 5 neutrophiles par champ au grossissement 400 (le nombre de champs considéré n'est pas précisé). Card (2005) a proposé une clé de lecture des lames de cytologie (**TABLEAUX 4,5 et 6**). L'idée est d'établir un score pour le pourcentage de neutrophiles, pour le

nombre de bactéries et pour la quantité de débris (proportion de la surface de la lame recouverte des débris), et d'utiliser ces 3 paramètres dans l'interprétation. Les scores bactériens sont plus élevés chez les juments inséminées que chez les témoins, ce qui confirme que la semence ou l'insémination favorisent la contamination de l'utérus et que la présence d'un faible nombre de bactéries dans l'utérus post-insémination n'est pas anormale. Il semblerait que la quantité de débris puisse être corrélée au nombre de neutrophiles et aux effets de l'inflammation sur l'utérus, notamment sur l'aspect du mucus.

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

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

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

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

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

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

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

de la bactériologie. Une jument présentant > 5% de neutrophiles à l'analyse cytologique est suspecte d'inflammation utérine et doit être surveillée, même si de nombreuses études considèrent cette inflammation comme physiologique (Card, 2005).

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

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

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

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

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

La bactériologie atteint une sensibilité de 0,71 et devient donc un outil plus fiable pour diagnostiquer seule une endométrite bactérienne. Il semble que cela soit lié à une plus grande

capacité à détecter les bactéries Gram-négatives. En effet, le pourcentage d'échantillons positifs pour *Streptococcus* β hémolytiques est similaire lorsque les prélèvements sont faits par rinçage de faible volume ou par écouvillon (respectivement 38% et 39%), alors qu'il est significativement plus élevé lorsque les échantillons sont prélevés par un lavage pour *E. coli* (42% contre 16% lorsque l'on réalise des écouvillons).

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

	Bactériologie	Cytologie
Sensibilité	0,34	0,77
Spécificité	1	1
Valeur prédictive positive	1	1
Valeur prédictive négative	0,44	0,62

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

	Bactériologie	Cytologie
Sensibilité	0,71	0,80
Spécificité	0,86	0,67

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

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

1.6.2. Echographie

Une endométrite, notamment s'il s'agit d'une endométrite persistante post-saillie, ne se manifeste parfois que par une accumulation de liquide dans l'utérus (FIGURE 7). L'outil diagnostique de choix dans ce cas est alors l'échographie, qui permet d'obtenir des résultats concrets rapidement, facilement et de manière non invasive. On peut ainsi, dès 6 à 12 heures après insémination (Troedsson, 1997 ; Bucca et al., 2008), ou plus souvent entre 24 et 48 heures (Maischberger et al., 2008), identifier les juments ayant une mauvaise vidange utérine et susceptibles de présenter une inflammation pathologique de l'utérus. Pour ce qui est de l'interprétation, 99% des cytologies montrant des neutrophiles proviennent de juments chez lesquelles du liquide libre dans l'utérus a été mis en évidence à l'échographie. On peut donc exclure une endométrite lorsque l'échographie est négative (Pycock et Newcombe, 1996b). Plus récemment, on a pu associer la présence de liquide dans l'utérus en œstrus à une augmentation du nombre de neutrophiles dans la lumière utérine : les juments Pur-sang qui présentent du liquide intra-utérin au deuxième ou troisième jour d'œstrus ont 1,5 fois plus de chances d'avoir plus de 5 neutrophiles par champ (grossissement x 400) (Bureleson et al, 2010). Il faut toutefois garder à l'esprit que la présence de liquide dans l'utérus peut être non inflammatoire, même si on considère généralement que la mise en évidence de liquide libre d'une épaisseur de plus de 15-20 mm dans la lumière utérine est diagnostique de PMIE (Maischberger et al., 2008).

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

D'autres signes échographiques peuvent être recherchés, qui peuvent évoquer une endométrite subclinique : un œdème excessif avant ou après l'insémination, un œdème persistant sous imprégnation progestéronique ou absent sous imprégnation œstrogénique ainsi que la présence de lignes hyperéchogènes courtes et épaisses au sein de l'utérus, compatibles avec la présence d'air ou d'un exsudat dans l'utérus (LeBlanc et Causey, 2009 ; Samper, 2009).

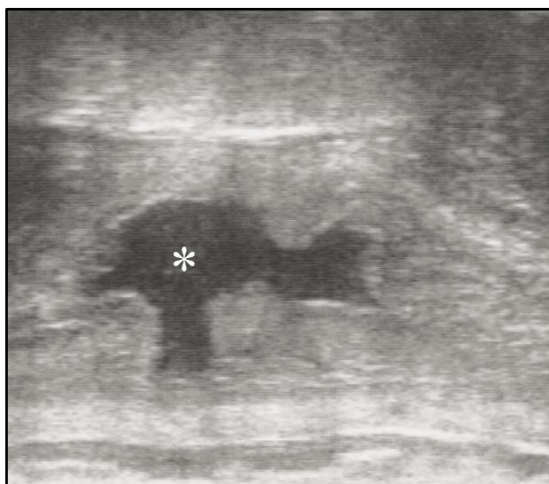


FIGURE 7 Observation échographique de liquide libre dans la lumière utérine en coupe transversale (Maischberger et al., 2008)

1.6.3. Histologie

La biopsie est également un outil intéressant, qui permet une évaluation globale des performances reproductives d'une jument. On peut parfois mettre en évidence des signes d'inflammation et ainsi identifier différents types de cellules inflammatoires au sein de l'endomètre. On associe en général les endométrites aiguës à un afflux de neutrophiles et les cas chroniques à la présence majoritaire de lymphocytes, ceux-ci étant souvent associés à quelques éosinophiles (Kenney, 1978). Toutefois, l'augmentation du nombre de lymphocytes et éosinophiles dans le stroma endométrial dans les 20h suivant l'insémination ou après inoculation bactérienne (*S. zooepidemicus*), suggère un rôle dans la réponse aiguë aux endométrites bactériennes. Il faut également prendre en compte qu'il existe des variations dans la quantité de neutrophiles présents selon le stade du cycle. Ainsi, une endométrite diagnostiquée au cours de l'œstrus sera associée à un nombre de neutrophiles plus important que si elle est diagnostiquée en dioestrus. Il semblerait par contre que le stade du cycle ait une importance moindre pour ce qui est de l'infiltration endométriale par les lymphocytes et les éosinophiles, qui dépend plutôt de l'agent causal de l'endométrite. On en observe ainsi davantage suite à une inoculation bactérienne qu'au cours d'une inflammation post-saillie (Oddsdottir et al., 2008). Le plus souvent, la biopsie est utile pour identifier certaines causes d'endométrite subclinique, notamment les remaniements de l'endomètre observés en cas d'endométrite dégénérative. Ces modifications sont corrélées à l'aptitude d'une jument à reproduire (Kenney et Doig, 1986, **FIGURE 8**, **TABLEAU 9**). Elles permettent également de réaliser des analyses cytologiques et bactériologiques. Ces dernières présentent une meilleure sensibilité que lorsque l'on réalise le prélèvement à l'aide d'un écouvillon (82% contre 34%), et une bonne spécificité de 92% (Nielsen, 2005).

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

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

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

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

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

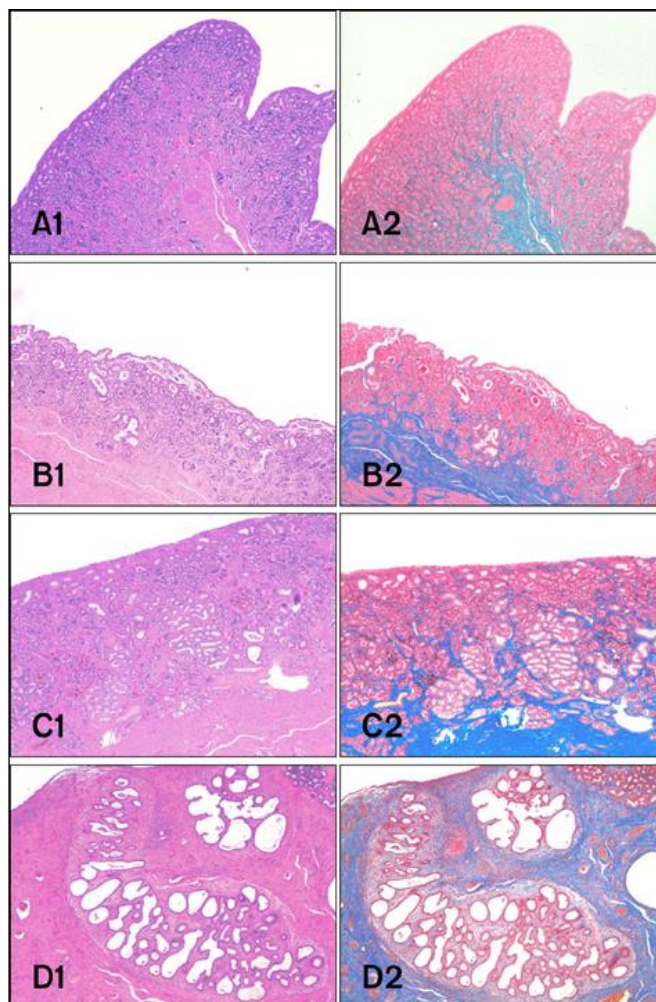


FIGURE 8 Coupes histologiques présentant les 4 stades définis par Kenney et Doig (1986). Microscope optique grossissement x40. Colonne de gauche : lames colorées à l'hématoxyline-éosine ; colonne de droite : lames colorées au trichrome de Masson. A : *stade I*, B : *stade IIa*, C : *stade IIb*, D : *stade III* (Aresu et al., 2012).

1.6.4. Endoscopie

Autre outil diagnostique auquel il est possible d'avoir recours, l'endoscopie utérine est le seul examen permettant d'évaluer l'ensemble de l'utérus et donc d'être plus précis concernant l'avenir reproductif de la jument (Bracher et Allen, 1992 ; Bracher et al., 1992). Elle est principalement réalisée au cours du diœstrus ou en début d'œstrus et peut mettre en évidence des lésions utérines telles adhérences, cicatrices, perte des plis endométriaux ou encore des infections focales de la paroi utérine, ensemble de lésions à l'origine d'endométrites subcliniques (Bracher et al., 1992). On peut utiliser de l'air ou du sérum physiologique pour

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

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

1.7. Traitement des endométrites

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

1.7.1. Stimuler la vidange utérine

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

1.7.1.1. Traitements utérotoniques

Plusieurs études ont montré l'intérêt de l'ocytocine pour améliorer la vidange de l'utérus sur une courte durée (LeBlanc et al., 1994 ; Pycock et Newcombe, 1996a ; LeBlanc, 1997). Elle permet en effet, lorsqu'elle est administrée pendant l'œstrus ou les 48 heures suivant l'ovulation, d'obtenir des contractions utérines pendant environ 30 mn (LeBlanc et al., 1994 ; Paccamonti et al., 1999) ce qui est généralement suffisant pour obtenir une vidange satisfaisante de l'utérus. Il est recommandé d'administrer entre 10 et 25 UI, par voie intraveineuse ou intramusculaire (Gutjahr et al., 2000 ; LeBlanc et Causey, 2009) sans dépasser la dose de 25 UI sous peine de nuire aux résultats de reproduction (Knutti et al., 2000). Administrée avant l'ovulation, l'ocytocine est efficace à n'importe quelle dose de l'intervalle, ce qui n'est pas le

cas après l'ovulation : il est alors nécessaire d'aller jusqu'à la dose maximale de 25 UI pour obtenir la vidange de l'utérus. Cela peut s'expliquer par une réponse de l'utérus à l'ocytocine inversement proportionnelle à l'imprégnation en progestérone (Gutjahr et al., 2000). De ce fait, il peut être intéressant d'inséminer les juments à risque précocement (48 heures avant ovulation) afin d'avoir une fenêtre plus large pour administrer d'éventuels traitements avant la mise en place de l'imprégnation progestéronique de l'utérus (Paccamonti et Pycock, 2009). Certaines juments répondent mal au traitement. Cela peut être lié à un nombre insuffisant de récepteurs au niveau de l'endomètre, un utérus pendulaire, un col fermé ou une propagation anormale des contractions utérines (qui se font alors, du corps vers les cornes plutôt que l'inverse) chez les juments prédisposées à l'accumulation de liquide intra-utérin (von Reitzenstein et al., 2002).

Pour ces raisons, et aussi afin d'obtenir des contractions sur une durée plus longue, d'autres molécules peuvent être envisagées. Il est possible d'utiliser de la carbetocine, analogue longue action de l'ocytocine dont le temps de demi-vie est plus de deux fois supérieur (17 minutes contre 6,8 minutes) (Schramme et al., 2007). Il est proposé de réaliser deux injections intramusculaires de 0,14 mg 12 heures et 24 heures après insémination pour les juments présentant un œdème marqué, du liquide intra-utérin avant insémination ou une quantité de liquide supérieure à 2 cm d'épaisseur 12 heures après insémination (Paccamonti et Pycock, 2009). Les prostaglandines ainsi que leurs analogues sont également des alternatives intéressantes. Le cloprostenol est la molécule la plus efficace pour induire des contractions utérines, comparée aux PGF_{2α} naturelles ou au fenprostalene (Combs et al., 1996). On obtient des contractions plus faibles qu'avec l'ocytocine, mais celles-ci vont durer environ 4 heures. L'utilisation des analogues des prostaglandines doit se faire pendant l'œstrus et dans les 12 à 18 heures après ovulation. Au-delà, malgré une résistance du corps jaune aux effets lutéolytiques des prostaglandines jusqu'à 6 jours après l'ovulation, le risque est d'observer une diminution des taux de progestérone néfaste au maintien de la gestation et donc des échecs de la saillie (Troedsson et al., 2001). La dose préconisée est de 250 µg de cloprostenol, administrée par voie intramusculaire. Administré une fois à cette dose dans les 24 heures suivant l'ovulation, le cloprostenol n'a pas d'effet délétère sur le taux de gestation (Nie et al., 2003a ; Brinsko et al., 2010 ; LeBlanc, 2010a). Il faut toutefois éviter les administrations répétées qui ont un impact plus important sur la fonction lutéale (Nie et al., 2003b). Des protocoles consistant à administrer le cloprostenol entre 12 et 24 heures après insémination afin de prolonger l'effet de l'ocytocine administrée au moment du lavage utérin réalisé entre 4 et 8 heures post insémination ont montré une bonne efficacité notamment pour les juments souffrant de stase lymphatique (LeBlanc, 1997 ; LeBlanc et Causey, 2009).

1.7.1.2. Lavages utérins

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

Il est également possible de réaliser un lavage utérin 1 heure avant insémination si l'on a mis en évidence du liquide à l'échographie. Aucun effet délétère n'a été montré dans ce cas-là sur le taux de gestation lorsque le lavage est réalisé avec du lactate de Ringer (Vanderwall et Woods, 2003). Peu de recommandations existent sur le nombre de lavages ; certains les répètent jusqu'à ce que le liquide récupéré soit clair. L'administration des molécules utérotoniques après le dernier lavage permet une vidange complète de l'utérus. Il n'y a pas non plus de consensus concernant la composition du liquide utilisé : certains préfèrent utiliser de l'eau stérile, du liquide physiologique du type lactate de Ringer, ou du chlorure de sodium 0,9% ; d'autres y ajoutent des produits antiseptiques ou légèrement irritants du type chlorhexidine ou povidone iodée (Brinsko et al., 1991). L'ajout de vinaigre à raison de 2% (Dascanio et al., 2001) et de mannose à 50 grammes par litre de solution est également décrit dans la prise en charge des endométrites respectivement fongiques et bactériennes sans que l'on ait une réelle preuve d'efficacité (Brinsko et al., 2010). Pour ce qui est du volume, on évoque en général 1 à 2 litres de solution par lavage (Troedsson, 1997 ; Paccamonti, Pycock, 2009), mais certains vont jusqu'à plus de 3 litres (Knutti et al., 2000 ; Vanderwall et Woods, 2003). L'inconvénient de ce type de traitement est qu'il est très chronophage, et qu'il augmente le risque de contamination de l'utérus. Il faut donc veiller à travailler autant que possible de manière stérile (Paccamonti et Pycock, 2009).

1.7.1.1. Application locale de prostaglandines E

Chez les juments dont le défaut de vidange utérine présente une composante cervicale importante, il peut être intéressant de stimuler la relaxation cervicale en parallèle des lavages et traitements utérotoniques. Certains praticiens tentent de relaxer le col et d'en améliorer l'ouverture manuellement. Il a également été proposé d'appliquer des prostaglandines E directement au niveau du canal cervical et de l'entrée du col. Les prostaglandines E2 se sont révélées efficaces pour induire une relaxation du col avant mise bas et en diœstrus, la dose administrée étant comprise entre 2 et 2,5 mg (Volkman et al., 1995 ; Rigby et al., 1998). L'application locale de misoprostol, un analogue des prostaglandines E1, dans la prise en

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

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

1.7.2. Antibiothérapie

1.7.2.1. Utilisation thérapeutique des antibiotiques

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

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

iatrogène au cours des manipulations transcervicales est majoré du fait de l'imprégnation progestéronique de l'utérus (Hinrichs et al., 1992 ; McDonnell et Watson, 1992).

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

Pour ce qui est des molécules utilisées, il faut être très vigilant lorsque l'on souhaite associer différents antibiotiques du fait d'incompatibilités physico-chimiques possibles, ou encore d'interactions médicamenteuses (Paul, 1987). Les endométrites chez la jument sont principalement monomicrobiennes (cf. précédemment), et les infections polymicrobiennes peuvent être une raison d'échec thérapeutique. Il faut également être attentif au choix de la forme galénique choisie. En effet, seules les solutions aqueuses sont recommandées afin de limiter l'irritation de la muqueuse. Celle-ci peut résulter de l'administration intra-utérine d'antibiotiques sous forme de suspensions ou associés à des excipients dits retard. Les solutions dont le pH est trop éloigné de celui du plasma sont également déconseillées (Bruyas, 2013b).

1.7.2.2. Antibio prophylaxie post-insémination

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

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

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

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

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

1.7.2.1. Antibiothérapie systémique

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

1.7.2.2. Nature des antibiotiques utilisés

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

a) Les bêtalactamines

Les bêtalactamines constituent une famille d'antibiotiques bactéricides, couramment utilisés dans le traitement des endométrites bactériennes. La pénicilline G est la molécule de choix pour traiter les endométrites dues à *Streptococcus equi* spp. *zooepidemicus* ainsi que les staphylocoques non résistants. Elle présente une activité bactéricide contre les bactéries Gram-positives et un intervalle thérapeutique large (LeBlanc, 2009b). La dose recommandée pour

administration intra-utérine est de 5 millions d'unités de pénicilline sous forme de sel de sodium ou de potassium (Brinsko et al., 2010). La pénicilline G est synergique avec les aminoglycosides contre un grand nombre de bactéries Gram-positives (Dowling, 2006), mais leur administration locale simultanée est contre-indiquée car on risque la formation d'un précipité (Paul, 1987). La voie parentérale est donc recommandée pour la pénicilline G dans ce cas. (LeBlanc, 2009b).

Pour avoir une meilleure activité contre les bactéries Gram-négatives, on peut choisir d'administrer de l'ampicilline qui a un spectre un peu plus large et va être efficace contre certaines *E. coli* et *Proteus* spp. On trouve un grand nombre de *Klebsiella* résistantes à l'ampicilline (Bruyas, 2013b). Pour les traitements locaux, on l'utilise en solution et diluée pour minimiser l'irritation utérine et le dépôt de précipités pour les formes sodiques (Causey, 2007b ; Brinsko et al., 2010). Les doses recommandées vont de 1 à 3 grammes par administration intra-utérine (Brinsko et al., 2010). En effet, l'administration de 3 grammes d'ampicilline dans la lumière utérine permet de rester au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) dans l'endomètre pendant 24 heures (Love et al., 1990). Il existe un grand nombre de spécialités vétérinaires à base d'ampicilline, associée ou non à d'autres molécules, notamment la colistine. Les seules spécialités disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans l'espèce équine en France contiennent également de la colistine et de la dexaméthasone sous forme de solutions et de suspensions injectables. L'ampicilline existe sous forme d'une solution intra-utérine associée à la colistine, et normalement autorisée dans l'espèce bovine, mais dont l'AMM est actuellement suspendue (MetrijectylND ; ANSES, 2015).

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

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

idéalement répéter les administrations toutes les 4 à 6 heures, car les concentrations endométriales après traitement diminuent rapidement (Van Camp et al., 2000). L'usage de la ticarcilline est répandu aux Etats-Unis, notamment associée à l'acide clavulanique (TimentinND). Ce n'est pas le cas en France où aucune spécialité à base de ticarcilline n'a d'AMM vétérinaire (ANSES, 2015).

Le ceftiofur, céphalosporine de troisième génération de même que le cefquinome, céphalosporine de quatrième génération appartiennent au deuxième groupe des céphalosporines. Ils sont intéressants du fait de leur spectre est large, bien qu'ils ne sont pas efficaces contre *P. aeruginosa* (Papich et Riviere, 2009). Il a été montré que l'administration intra-utérine de 1g de ceftiofur pendant 3 jours au cours de l'œstrus présentait une efficacité équivalente à celle d'un traitement à base de benzylpénicilline, néomycine, polymixine B et furaltadone, traitement communément utilisé aux Etats-Unis dans le traitement des endométrites (Ricketts, 1997). Il peut également être administré par voie intramusculaire et diffuse bien dans l'endomètre (Witte et al., 2010). La posologie couramment utilisée est de 2,2 à 5 mg/kg deux fois par jour (LeBlanc, 2009b). Le ceftiofur existe en France sous différentes présentations (solutions ou suspensions injectables). Seul EXCENELND dispose d'une AMM dans l'espèce équine. Il s'agit d'une solution injectable (ANSES, 2015). Il existe également une spécialité destinée à l'administration intra-utérine chez la vache (METRICUREND) à base de céfapirine, céphalosporine de première génération, active contre les bactéries produisant des pénicillinases et les anaérobies.

b) Les aminoglycosides

Les aminoglycosides sont une famille d'antibiotiques bactéricides et concentration-dépendants, actifs principalement contre les bactéries aérobies Gram-négatives. Certaines bactéries telles *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus mirabilis* y sont moins sensibles (Dowling, 2006). Les antibiotiques de cette famille sont actifs contre certaines bactéries Gram-positives, notamment les staphylocoques et on rappelle l'action synergique des aminoglycosides associés aux β lactamines, intéressante contre les streptocoques (Dowling, 2006). Ces antibiotiques sont plus efficaces lorsque le pH du milieu est alcalin, et tout facteur susceptible d'entraîner une acidification de celui-ci peut conduire à des échecs thérapeutiques sur des germes sensibles. Cela peut être le cas lorsque les tissus sont lésés ou suite à la lyse bactérienne. La présence de pus dans l'utérus est également à l'origine d'une inactivation des aminoglycosides, d'où l'importance de faire précéder le traitement antibiotique d'un lavage utérin (LeBlanc, 2009b).

La gentamicine est couramment utilisée dans le traitement des endométrites bactériennes. Elle est efficace contre *S. equi* spp. *zooepidemicus*, *E. coli*, *Enterobacter* spp, *Proteus* spp,

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

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

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

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

c) Les polypeptides.

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

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

d) Les fluoroquinolones

Ces antibiotiques sont bactéricides et concentration-dépendants. Ils ont un spectre large. Il s'agit cependant d'antibiotiques critiques, et le risque d'apparition de résistances est important. Ils ne doivent donc pas être utilisés en première intention et leur administration doit s'appuyer sur les résultats de l'antibiogramme (Giguère et Dowling, 2013). Les streptocoques ont une sensibilité variable aux fluoroquinolones (Bruyas, 2013b).

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

à des modifications morphologiques au niveau des chondrocytes *in vitro*, particulièrement sur des tendons juvéniles (Egerbacher et al., 2001).

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

e) Les associations triméthoprime-sulphonamide

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

f) Le métronidazole

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

g) Les antifongiques

Ces molécules perturbent la synthèse des ergostérols, qui constituent la membrane plasmique des champignons et levures, la rendant perméable (Giguère, 2000). On distingue les polyènes : amphotéricine B, nystatine et natamycine ; des azolés : clotrimazole, econazole, ketoconazole, fluconazole et itraconazole. Ces derniers sont vraisemblablement plus efficaces en cas de candidose (Dascanio et al., 2001). Peu d'études concernent les traitements antifongiques dans l'espèce équine, et beaucoup de données sont extrapolées de ce que l'on sait dans les autres espèces. Le tableau 11 présente les différentes molécules utilisables pour le traitement des endométrites mycosiques.

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

Molécule	Dose	Voie	Remarques
Nystatine	0,5-2,5x10 ⁶ U	i.u	Dilué dans 100-250 mL d'eau stérile. <i>Candida albicans</i> . 1 fois par jour pendant 1-3 semaines
Amphotéricine B	100-200 mg	i.u	Dilué dans 100-250 mL. <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Mucor</i> . Une fois par jour pendant 1-3 semaines. Irritant
	0,3-0,9 mg/kg	i.v	Dilué à 1 mg/mL dans 5% dextrose. Administration sur 1-2 heures. 1 fois toutes les 24-48 heures. Toxicité rénale
Clotrimazole	400-700 mg	i.u	Dilué dans 50-100 mL de solution. Levures. Une fois par jour pendant 1-3 semaines
Miconazole	500-700 mg	i.u	Dilué dans 40-60 mL de solution physiologique. Levures et affections fongiques persistantes (1 fois par jour pendant 7-10 jours).
Ketoconazole	20 mg/kg	p.o.	Dissolution à pH acide (HCl). Administrer via une sonde nasogastrique. Remplacé par itraconazole et fluconazole
Fluconazole	100 mg	i.u	Levures principalement. 1 fois par jour pendant 2-3 semaines
	14 mg/kg dose de charge puis 5 mg/kg	i.v, p.o	Voie orale ou iv. 1 fois par jour pendant 2-3 semaines
Itraconazole	5 mg/kg	i.v, p.o	Spectre large. Voie orale ou iv, 1 à 2 fois par jour pendant 3 semaines. Meilleure absorption avec suspension orale que gélules.

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

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

1.7.3. Traitements visant à potentialiser l'effet des antibiotiques

1.7.3.1. Mucolytiques et solvants

Une des causes d'échec de l'antibiothérapie est l'inactivation des antibiotiques par les sécrétions et débris présents dans l'utérus, mais aussi la capacité par certains microorganismes à produire des biofilms et donc à avoir *in vivo* une sensibilité moindre aux antibiotiques. C'est le cas pour 80% des isolats de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* et *E. coli* obtenus à partir d'utérus

de juments (Ferris et al., 2014). Plutôt que de recourir à des doses plus élevées ou à d'autres antibiotiques, on peut administrer localement certaines molécules afin d'améliorer l'efficacité de l'antibiotique en facilitant l'élimination des sécrétions utérines. Celles-ci, en effet, peuvent être produites en quantité plus importante, en cas d'endométrite chronique (Causey et al., 2008 ; LeBlanc, 2010a). Les agents mucolytiques et les solvants vont contribuer à fluidifier le mucus et ainsi à faciliter son élimination. Ils contribueraient également à l'élimination des biofilms en détruisant la matrice de polysaccharides.

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

On suppose également que le kérosène de par ses propriétés de solvant améliore les performances de reproductions des juments infertiles, notamment en cas d'infection chronique par des germes Gram-négatifs (LeBlanc et Causey, 2009). Son utilisation a été associée à l'apparition d'endométrites modérées voire sévères, d'œdème diffus, d'exsudat et de nécrose de l'épithélium. LeBlanc (2010a) suggère que le kérosène élimine justement le mucus, notamment celui qui est accumulé dans des glandes endométriales, par la destruction ou la nécrose de l'épithélium utérin. Le kérosène permettrait par ce biais une amélioration des taux de gestation chez les juments souffrant d'endométrite chronique dégénérative et présentant des scores histologiques de III, selon la classification de Kenney et Doig (1986), la gestation étant rendue possible par une régénération rapide de l'épithélium (Bracher et al., 1991).

La N-acétylcystéine (NAC) est une molécule intéressante, dont les propriétés ont été beaucoup étudiées au cours des dernières années. Elle a un intérêt dans le cadre d'affections respiratoires, et notamment de maladies inflammatoires chroniques tant en médecine humaine que vétérinaire (LeBlanc, 2010a). La NAC semble avoir un effet positif sur le taux de gestation chez les juments présentant un liquide de lavage utérin trouble (score 2 ou 3 cf. précédemment). Ainsi, l'administration intra-utérine d'une solution de N-acétylcystéine à 3,3% 24 à 36 heures avant insémination et associée à un traitement utérotonique conduit un taux de gestation de 77% chez des juments « repeat breeders » ; taux semblable à ceux présentés par les juments fertiles (Gores-Lindholm et al., 2013). Ces résultats sont en accord avec ceux de Melkus et al. (2013)

montrant un taux de gestation de 85% suite à l'administration d'une solution de 0,6% de NAC, associées aux traitements usuels, 48 heures avant insémination ou au cycle précédent. Différents mécanismes sont potentiellement impliqués. En effet, administrée localement dans la lumière utérine, la NAC fluidifie les sécrétions utérines, mais a également un effet antioxydant et anti-inflammatoire. L'administration locale d'une solution à 3% de NAC diminue ainsi le relargage de radicaux libres par les neutrophiles (Gores-Lindholm et al., 2013). Utilisée par voie orale, la NAC semble avoir un effet contraire, et augmenter la viscosité du mucus sans que l'on puisse expliquer pourquoi. Elle conserve cependant son effet anti-inflammatoire sur l'endomètre et favorise la régénération de celui-ci (Witte et al., 2012). La NAC pourrait également favoriser la progression des spermatozoïdes, en fluidifiant le mucus vaginal (LeBlanc, 2010a). Aucun effet délétère sur l'endomètre n'a été mis en évidence histologiquement pour l'une ou l'autre voie d'administration (Witte et al., 2012 ; Gores-Lindholm et al., 2013 ; Melkus et al., 2013). Il n'y pas pour l'instant de recommandations quant à la dose et la durée des traitements. Il existe une spécialité commercialisée en France, destinée à l'administration par voie orale dans l'espèce équine dans le traitement des maladies broncho-pulmonaires (EQUIMUCIN 2GND ; ANSES, 2015).

1.7.3.2. Chélateurs

Ces composés peuvent être utilisés dans le cas d'endométrites récidivantes ou réfractaires au traitement classique, particulièrement lorsque l'on suspecte la présence d'organismes producteurs de biofilms comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermis*, *E. coli* ainsi que certains champignons ou levures (LeBlanc, 2010a). Le mécanisme d'action des chélateurs n'est pas complètement élucidé. On suppose que ces molécules, en chélatant les cations, notamment Ca^{2+} et Mg^{2+} , sont capables de désorganiser les biofilms, mais aussi les parois bactériennes, les rendant ainsi plus perméables aux traitements usuels (Brinsko et al., 2010 ; LeBlanc, 2010a). Le Tris-EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique-trométhamine), chélateur de première génération ou le Tricide[®] (EDTA disodique et 2-amino-2-hydroxyméthyl-1,2-propanediol ; Medical Molecular Therapeutics, LLC Georgia Biobusiness Center, Athens, Géorgie, USA), chélateur de troisième génération, ont montré un intérêt, associés ou non à des antimicrobiens dans le cadre de nombreuses affections microbiennes en médecine vétérinaire (Blue et al., 1974 ; Wooley et al., 1979 ; Bjorling, Wooley, 1982 ; Ashworth et Nelson, 1990 ; Farca et al., 1993 ; Sparks et al., 1994). Ils ont notamment montré leur efficacité contre *P. aeruginosa*, *E. coli* et *P. mirabilis*, germes fréquemment impliqués dans les endométrites bactériennes chez la jument (Farca et al., 1993). Ainsi, une solution tamponnée d'EDTA-trométhamine seule inhibe la croissance, voire est bactéricide sur des isolats de *P.*

aeruginosa provenant d'utérus de juments souffrant d'endométrite chronique. Toujours en ce qui concerne *P. aeruginosa*, l'EDTA-tris associé à la gentamicine, permet de multiplier le pouvoir bactéricide par 1000 (Wooley et al., 1984). On aurait également d'après LeBlanc (2010a) une synergie d'action avec la pénicilline, l'ampicilline, l'oxytétracycline, la néomycine et l'amikacine. De nombreux traitement antifongiques apparaissent également plus efficaces *in vitro* en présence de Tricide® (Weinstein et al., 2006). On recommande de diluer 1,2 g NaEDTA et 6,05g de trométhamine dans 1 litre d'eau, puis de rajouter de l'acide acétique par titration jusqu'à obtenir un pH de 8 (Brinsko et al., 2010 ; LeBlanc, 2010a). On administre ensuite entre 200 et 500 mL dans l'utérus, le volume devant être suffisant pour permettre au chélateur d'entrer en contact avec les bactéries (LeBlanc, 2010a). Il est recommandé d'attendre 3 heures avant d'administrer le traitement antibiotique (Brinsko et al., 2010). LeBlanc (2010a) préconise l'utilisation de chélateurs dans le traitement des juments souffrant d'infections persistantes par des bactéries Gram négatives ou des levures. LeBlanc propose d'administrer une solution à base de Tricide® ou d'EDTA-Tris le premier jour de traitement, de réaliser un lavage utérin le lendemain afin d'évacuer la solution et d'évaluer l'aspect du liquide récolté. Si celui-ci est clair, on commence le traitement antibiotique. S'il est trouble ou contient du mucus, on réitère le traitement chélateur, et on commence le traitement antibiotique le 3ème jour, après lavage utérin (LeBlanc, 2010a).

1.7.4. Traitements visant à moduler la réponse immunitaire utérine

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

1.7.4.1. Administration intra-utérine de plasma ou colostrum

L'usage de colostrum est aujourd'hui anecdotique. Il avait pour objectif d'apporter des immunoglobulines dans l'utérus, alors que l'on sait aujourd'hui que leur rôle dans la résistance aux endométrites est négligeable par rapport aux autres facteurs dont notamment la vidange utérine (Liu, 2011). Pour ce qui est du plasma, il est encore utilisé par certains afin d'apporter des opsonines et ainsi, par l'action du complément, de favoriser la phagocytose des bactéries par les neutrophiles (Asbury et al., 1982 ; Asbury, 1984c). Des études cliniques ont montré un intérêt à l'utilisation du plasma qui améliore les taux de gestation chez des juments souffrant d'endométrite infectieuse (Asbury, 1984c ; Pascoe, 1995) sans que l'on comprenne vraiment par quel biais. En effet, aucun effet bactéricide du plasma n'a pu être démontré (Causey, 2006) et Katila (1996) a réfuté l'hypothèse d'un déficit d'opsonisation chez les juments sensibles. Par

ailleurs, Mattos et al. (1997) ont mis en évidence une augmentation du taux de gestation après l'administration de plasma enrichi en globules blancs mais pas lorsqu'il est utilisé seul. Ces résultats sont en accord avec ceux de Colbern et al. (1987) qui n'ont pas mis en évidence de différence de taux de gestation entre les juments recevant du plasma et le groupe témoin. Ce manque de preuve scientifique d'efficacité ainsi que la relative difficulté de collecter, stocker et administrer le plasma expliquent son usage limité. Pour ce qui est de la mise en œuvre, on privilégie le sérum autologue afin de limiter les risques de transmission de pathogènes. Il est recommandé d'utiliser du citrate ou de l'héparine comme anticoagulant et d'administrer de 50 à 100 mL une fois par jour pendant 4 à 5 jours, le plasma pouvant être conservé congelé pendant 100 jours (Brinsko et al., 2010 ; Liu, 2011).

1.7.4.2. Anti-inflammatoires

Plusieurs études ont envisagé l'intérêt des corticoïdes dans le traitement des endométrites non infectieuses. Dans un article de synthèse, Mikolajczak (2013) a évalué l'intérêt des traitements anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) et non stéroïdiens (AINS) dans la prise en charge des PMIE par le biais de leur influence sur les taux de gestation. Pour ce qui est des traitements AINS, elle a comparé les résultats de 4 études (Dell'Aqua et al., 2006 ; Bucca et al., 2008 ; Papa et al., 2008 ; Vandaele et al., 2008) dont elle conclut, malgré l'hétérogénéité des études et la présence de facteurs pouvant introduire des biais, que l'usage des corticoïdes pouvait être intéressant chez les juments dont l'anamnèse évoque une sensibilité accrue aux PMIEs. Il semble que la dose de 50 mg de dexaméthasone administrée par voie intraveineuse au moment de l'insémination de même que des administrations de prednisolone par voie orale à 0,1 mg/kg répétées toutes les 12 heures au cours des 3-4 jours avant l'ovulation permettent une augmentation des taux de gestation d'environ 20%. La dexaméthasone induirait une diminution de l'œdème endométrial et de l'accumulation de fluide post-insémination chez des juments sensibles aux endométrites post insémination (Bucca et al., 2008). Toutefois, une étude ultérieure utilisant le même protocole, si elle a à nouveau mis en évidence une diminution de l'œdème endométrial, n'a pas montré un effet sur l'accumulation de liquide intra-utérin ni sur les médiateurs de l'inflammation, remettant en cause l'effet anti-inflammatoire de la dexaméthasone administrée au moment de l'insémination (Smit, 2014).

La mise en place d'une corticothérapie au cours d'une endométrite infectieuse est déconseillée (LeBlanc et Causey, 2009). Les résultats de McDonnell et Watson (1993) ne montrent en effet aucun effet bénéfique de la corticothérapie associée au traitement antibiotique dans ce cas. Il faut toutefois noter que la corticothérapie sur une courte durée pourrait avoir un

effet bénéfique sur les défenses immunitaires locales ainsi que sur la protection des tissus enflammés (Christoffersen et al., 2012 ; Wolf et al., 2012).

Pour ce qui est de l'usage des AINS, Mikolajczak a recensé deux articles d'intérêt (Risco et al., 2009 ; Rojer et Aurich, 2010), mais peut difficilement conclure. Les deux articles s'intéressent en effet à des molécules différentes, le védoprophène et la flunixin méglumine. Cette dernière est associée à de l'ocytocine dans l'étude ce qui, comme nous le savons, modifie les taux de gestation des juments sensibles aux endométrites et influence les résultats. D'autre part, plusieurs études évoquent des effets indésirables comme la diminution de la vidange utérine ou l'absence d'ovulation. D'autres recherches seront certainement nécessaires pour conclure quant à l'intérêt des AINS dans la gestion des endométrites, à savoir quelles molécules utiliser, dans quel cas et selon quel protocole.

1.7.4.3. Autres immunomodulateurs

D'autres moyens de moduler la réponse immunitaire locale utérine afin d'améliorer les performances de reproduction des juments sensibles aux endométrites ont été investigués. En particulier, deux spécialités à base d'extraits bactériens pouvant être indiquées à cet effet ont été mises sur le marché aux Etats-Unis (LeBlanc et Causey, 2009). La première est constituée d'extrait de paroi bactérienne de *Mycobacterium phlei* (Mycobacterium Cell Wall Extract, Bioniche Animal Health, Bogard, GA, USA). D'après les résultats de Fumoso et al. (2003, 2007), l'expression de certains marqueurs de l'inflammation varie entre les juments dites sensibles et celles dites résistantes aux endométrites après inoculation bactérienne. L'administration de MCWE par voie intraveineuse au moment de l'insémination permet de rétablir chez les juments sensibles une expression identique à celle des juments résistantes. On peut donc supposer que le MCWE permet de restaurer une réponse immunitaire normale chez les juments sensibles aux endométrites. Une diminution de l'accumulation de liquide intra-utérin ainsi qu'une meilleure élimination des germes pathogènes après inoculation, notamment *S. equi* spp. *zooepidemicus*, est également rapportée (Rogan et al., 2007 ; Christoffersen et al., 2012). La voie intrautérine semble préférable à la voie intra-veineuse même si les deux voies sont efficaces à la dose de 1,5 mg. La seconde spécialité utilisée est composée de *Propionobacterium acnes* inactivé (EqStim ; Neogen Corp, Lexington, KY, USA) qui, associé aux traitements classiques à la dose de 1 ml pour 113 kg administré 3 fois, permet d'augmenter les taux de gestation et semble favoriser la guérison des endométrites persistantes (Zingher, 1996 ; Rohrbach et al., 2007). L'administration de lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia coli* semble également aider à l'élimination d'une endométrite persistante chez la jument et améliore les résultats de reproduction (Sharma et Dhaliwal, 2010).

Nous avons vu dans cette première partie que les endométrites peuvent être de différents types, parfois difficilement dissociables et que différents facteurs sont susceptibles de favoriser leur apparition. Nous avons présenté les différents outils diagnostiques à disposition des praticiens pour mettre en évidence ces affections dans différents contextes puis abordé les différentes alternatives thérapeutiques. Nous avons abordé les traitements traditionnels visant à stimuler la vidange utérine et à éliminer les agents infectieux par des traitements antibiotiques mais aussi les divers traitements adjuvants permettant d'augmenter l'efficacité des traitements et de réduire le recours aux antibiotiques. Notre objectif est à présent d'obtenir un aperçu des pratiques réellement mises en œuvre sur le terrain, en France, par les vétérinaires ayant une activité équine exclusive ou mixte en ce qui concerne le diagnostic et le traitement des endométrites.

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

2. Etudes des pratiques en matière de diagnostic et de traitement

2.1. Matériels et méthodes

2.1.1. Questionnaire (FIGURE 10)

Le questionnaire est construit en 3 parties abordant successivement la description de l'activité du cabinet, les modalités diagnostiques puis thérapeutiques des endométrites.

2.1.1.1. Activité et clientèle

Les trois premières questions visent à mieux cerner le vétérinaire répondant, au travers de son département d'exercice, de la part que représente l'équine dans sa pratique quotidienne et de la place de la reproduction au sein de sa clientèle équine.

2.1.1.2. Outils diagnostiques mis en œuvre

Quatre questions (Q4-Q7) sont consacrées au diagnostic des endométrites. L'objectif est d'identifier le contexte principal dans lequel le vétérinaire va rechercher une endométrite puis de déterminer quels outils diagnostiques sont mis en œuvre et avec quelle fréquence. Les questions 6 et 7 visent à préciser les modalités de prélèvement pour l'examen bactériologique et cytologique.

2.1.1.3. Traitement

Les autres questions concernent le traitement des endométrites. La première question (Q8) concerne les différents traitements intra-utérins et leur fréquence d'utilisation. Les 7 questions suivantes (Q9-Q15) ont pour objectif de préciser le cas échéant, les modalités de mise en œuvre des lavages utérins, à savoir : la solution de base utilisée, le volume de chaque bolus de rinçage, le nombre de bolus par lavage, les éventuels produits ajoutés à la solution et leur concentration, la fréquence de répétition des lavages et enfin le critère d'arrêt des lavages utérins. Trois questions (Q16-Q18) ont pour objet l'antibiothérapie locale intra-utérine et interrogent les vétérinaires sur les types de spécialités, les formes galéniques ainsi que les molécules utilisées. La question 19 concerne le recours aux molécules utérotoniques. La question 20 vise à connaître les autres traitements systémiques éventuellement utilisés et enfin la dernière question (Q21)

interroge les praticiens sur les molécules utilisées lorsqu'ils mettent en place une antibiothérapie systémique.

2.1.2. Mise en ligne et diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été mis en ligne par l'intermédiaire du site surveymonkey.com. Il a été diffusé par courriel auprès de l'ensemble des praticiens vétérinaires déclarant une activité équine sur le territoire français via la liste de diffusion de l'annuaire Roy et ce grâce à l'aimable participation du Point Vétérinaire et de Madame Valérie Colombani. Le courriel invitant les praticiens à répondre au questionnaire et leur fournissant le lien vers celui-ci, a été envoyé une première fois le 20 Octobre 2015 via la liste de diffusion. Un courriel de relance a été envoyé 15 jours plus tard soit le 3 Novembre. Il a été envoyé à 1026 vétérinaires dont 522 déclarent une activité équine pure et 504 une activité mixte comportant une partie équine. 53 vétérinaires ont répondu au questionnaire, ce qui représente un taux de réponse d'environ 5%. Parmi les vétérinaires ayant répondu au questionnaire (n = 53), sont représentés de façon équivalente les vétérinaires pratiquant une activité équine pure et les vétérinaires à activité mixte à dominante équine. Seulement 13% ont une activité mixte dans laquelle la médecine équine est secondaire (FIGURE 9).

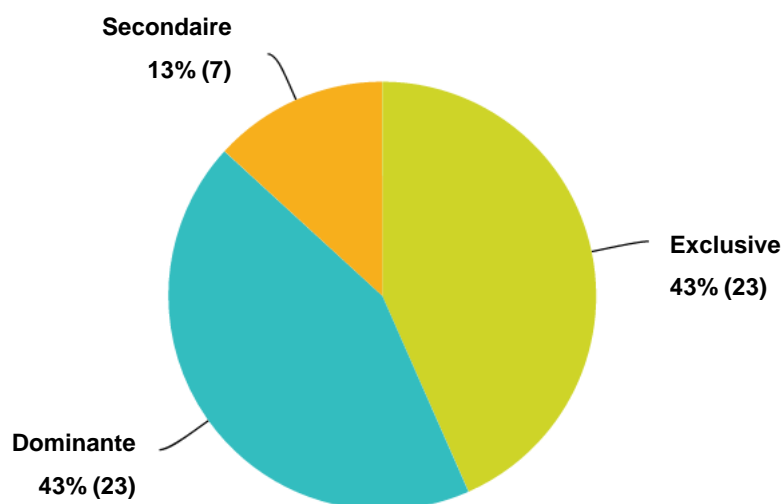


FIGURE 9 : Type d'activité des vétérinaires ayant répondu (n=53) (proportion des vétérinaires).

Mieux vous connaître

1. Votre activité équine

Exclusive	Dominante	Secondaire
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. La reproduction au sein de votre clientèle équine est :

Importante	Limitée	Exceptionnelle
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Votre département d'exercice ?

Diagnostic

4. Dans quel contexte recherchez-vous le plus souvent une endométrite infectieuse chronique chez la jument ?

- chez une jument âgée
- chez une jument présentant des signes cliniques
- chez une jument infertile (ayant présenté plusieurs échecs sur la campagne en cours, ou n'ayant pas eu de gestation l'année précédente)
- chez une jument ayant avorté

5. Quels outils diagnostiques utilisez-vous ?

	Systématiquement	Fréquemment	Parfois	Jamais
Echographie utérine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Examen vaginal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Examen cytologique utérin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Examen bactériologique utérin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Biopsie utérine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Endoscopie utérine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autre (veuillez préciser)

6. Si vous effectuez un examen bactériologique, quel type de prélèvement utilisez-vous ? (plusieurs réponses possibles)

- Un écouvillon en coton
- Une cytobrosse
- Du liquide de lavage utérin de faible volume (de l'ordre de 20 à 60 mL)
- Du liquide de lavage-siphonnage utérin (de l'ordre du litre)
- Une biopsie utérine

7. De même pour la cytologie, quel type de prélèvement utilisez-vous ? (plusieurs réponses possibles)

- Un écouvillon en coton
- Une cytobrosse
- Du liquide de lavage utérin de faible volume (de l'ordre de 20 à 60 mL)
- Du liquide de lavage-siphonnage utérin (de l'ordre du litre)
- Une biopsie utérine

**Traitements
utilisés**

8. En cas d'endométrite infectieuse chronique, préconisez-vous un traitement intra-utérin ?

	Systématiquement	Fréquemment	Parfois	Jamais
Antibiothérapie intra-utérine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lavage utérin (quelle qu'en soit la composition)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
EDTA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
DMSO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
N-acétylcystéine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Autre (veuillez préciser)

Lavages utérins

Si vous utilisez des lavages utérins : (Q9 à 15)

Si vous n'en utilisez jamais, passez à la question 16

9. Quelle solution de base utilisez-vous?

- Eau du robinet stérilisée
- Eau pour injection stérile
- Lactate de Ringer
- NaCl stérile
- Autre (veuillez préciser)

10. Quel volume administrez-vous pour chaque flush ?

- Moins de 200 mL
- 200 à 500 mL
- 500 mL à 1 litre
- 1 à 2 litres
- Plus de 2 litres

11. Combien de flushes réalisez-vous au cours d'un lavage ?

- 1
- 2
- 3
- Jusqu'à ce que le liquide récolté soit clair
- Autre (veuillez préciser)

12. Qu'ajoutez-vous à cette solution? (Précisez la concentration, et la nature de l'antibiotique le cas échéant)

	OUI	<i>non</i>
Chlorhexidine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Précisez la concentration	<input type="text"/>	
Povidone iodée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Précisez la concentration	<input type="text"/>	
Antibiotique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Précisez la concentration	<input type="text"/>	

13. Si vous ajoutez un antiseptique ou un antibiotique, l'ajoutez-vous à tous les flushes ?

- oui
- non

14. A quelle fréquence répétez-vous les lavages ?

15. Sur quels critères vous basez-vous pour arrêter le traitement par lavage utérin ?

- Absence de liquide mis en évidence à l'échographie
- Liquide de lavage clair dès le premier lavage
- Jument en dioestrus
- Autre (veuillez préciser)

Antibiothérapie intra-utérine

Si vous effectuez une antibiothérapie intra-utérine : (Q16-18)

Si ce n'est pas le cas, passez directement à la question 19

16. Quel(s) type(s) de spécialités choisissez-vous ?

- Une spécialité destinée à l'administration intra-utérine chez la vache
- Une spécialité destinée à l'administration intra-mammaire chez la vache
- Une spécialité destinée à l'administration systémique chez les équidés
- Une spécialité destinée à l'administration systémique sans AMM pour l'espèce équine
- Une spécialité injectable destinée à la médecine humaine
- Autre (veuillez préciser)

17. Sous quelle forme galénique ?

- Suspension
- Solution

18. Quel(s) antibiotique(s) utilisez-vous?

- Pénicilline G
- Ampicilline
- Ceftiofur
- Ticarcilline
- Amikacine
- Gentamicine
- Kanamycine
- Neomycine
- Enrofloxacin
- Triméthoprime sulfadiazine

Autre (veuillez préciser)

19. Préconisez-vous un traitement utérotonique ?

- Ocytocine
- Carbétocine
- Prostaglandines F2alpha

Précisez la dose, la voie, le rythme d'administration et la durée du traitement

20. Associez-vous d'autres traitements systémiques ?

- AINS
- Glucocorticoïdes
- Immunomodulateurs
- Antibiothérapie
- Autre (veuillez préciser)

21. Si vous avez recours à un traitement antibiotique systémique, quel(s) antibiotique(s) utilisez-vous ?

- Pénicilline G
- Ampicilline
- Ceftiofur
- Céfalexine
- Amikacine
- Gentamicine
- Enrofloxacin
- Triméthoprime-sulfonamide
- Autre (veuillez préciser)

FIGURE 10 Questionnaire mis en ligne.

2.2. Résultats et discussion

2.2.1. Population des répondants

La FIGURE 11 présente la répartition géographique des vétérinaires ayant répondu au questionnaire. Le quart Nord-ouest de la France, correspondant aux grandes régions d'élevage de chevaux de course et de sport (Bretagne, Normandie et Pays de la Loire), est le plus représenté (68% des réponses).

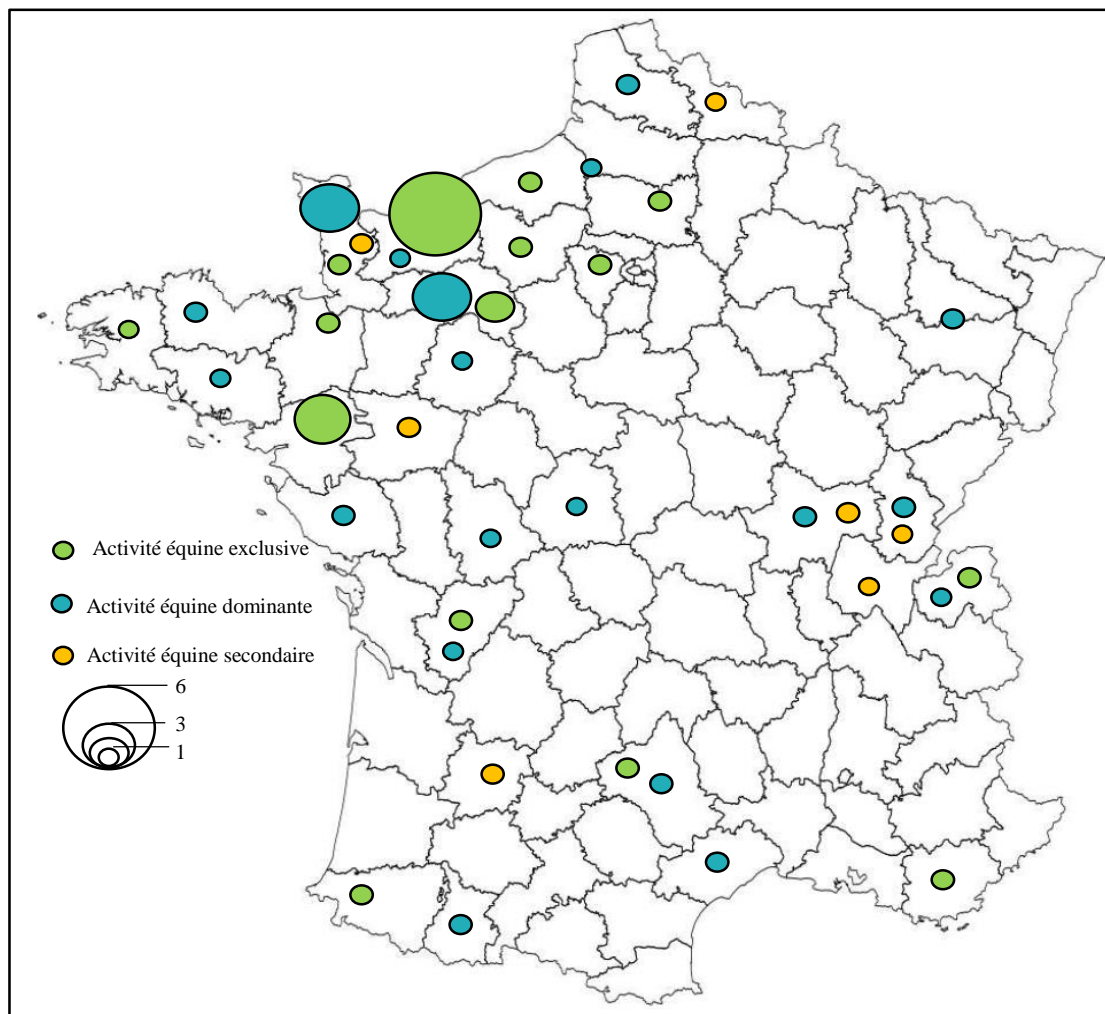


FIGURE 11 : Département d'origine des vétérinaires répondants : la taille des cercles correspond au nombre de vétérinaires ayant répondu dans chaque département (n=53).

La reproduction représente une part importante de l'activité équine pour la majorité des vétérinaires ayant répondu au questionnaire (FIGURE 12). Un seul vétérinaire déclare la reproduction équine comme étant exceptionnelle dans sa clientèle. Les réponses obtenues proviennent donc principalement de vétérinaires rencontrant régulièrement des endométrites dans leur pratique quotidienne. Il paraît logique que les vétérinaires dont l'activité de reproduction est très secondaire n'aient pas répondu au questionnaire, et nous pouvons émettre l'hypothèse que notre population est représentative des vétérinaires équins concernés par le problème des endométrites.

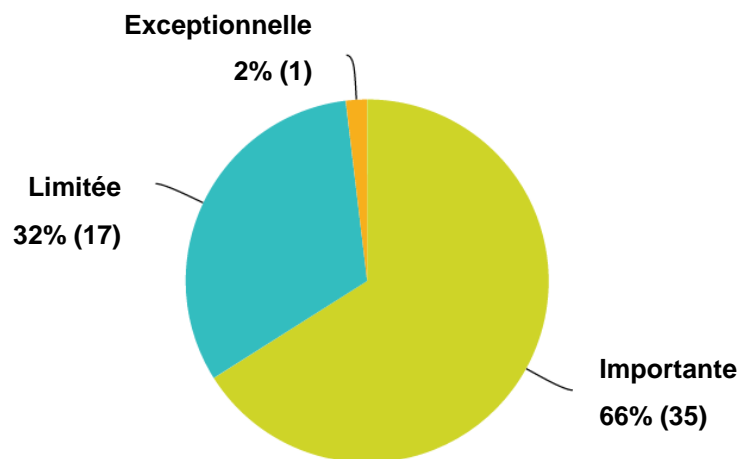


FIGURE 12 : Part de la reproduction au sein de la clientèle (n=53) (proportion des vétérinaires).

2.2.2. Diagnostic des endométrites bactériennes chroniques

En ce qui concerne le contexte du diagnostic des endométrites bactériennes chroniques, les résultats sont présentés dans la **FIGURE 13**. Celui-ci se fait dans la grande majorité des cas au cours de l'investigation d'une infertilité chez la jument et plus rarement suite à l'apparition de signes cliniques. Dans de rares cas, le contexte principal de recherche des endométrites est l'avortement ou encore l'évaluation d'une jument âgée ne présentant pas nécessairement d'éléments évocateurs d'une endométrite.

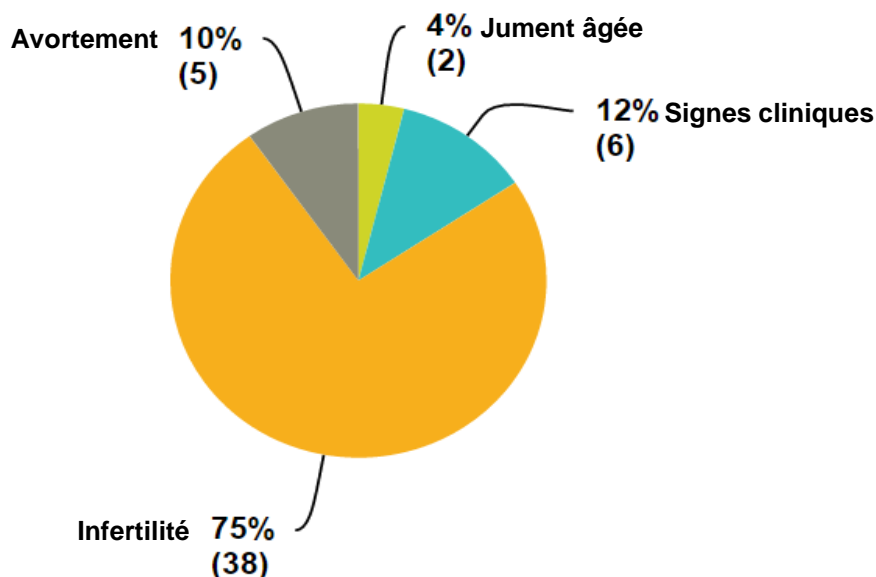


FIGURE 13 : Principales situations conduisant à la recherche des endométrites bactériennes chroniques. (n=53) (proportion des vétérinaires).

La suspicion doit ensuite être confirmée et pour ce faire, les vétérinaires disposent de différents outils (**TABLEAU 12**). L'échographie utérine représente un moyen rapide et facile à mettre en œuvre pour mettre en évidence l'inflammation utérine en observant la présence de

liquide dans l'utérus. Elle est utilisée systématiquement par 96% des vétérinaires interrogés et fréquemment par les autres. L'échographie ne permet cependant pas de confirmer la présence d'une endométrite bactérienne. L'examen vaginoscopique, s'il n'est plus réalisé systématiquement par une majorité des vétérinaires de notre population, reste au moins fréquemment utilisé par 70% d'entre eux. La biopsie utérine, n'est que très rarement systématique (15%) et son usage reste principalement ponctuel (54% des cas). Son usage est probablement réservé à des situations particulières où l'on cherche à mettre en évidence des remaniements de l'endomètre ou une infiltration en profondeur des tissus pouvant expliquer par exemple des endométrites infectieuses récidivantes. 74% des vétérinaires n'utilisent jamais l'endoscopie utérine. Ceci peut s'expliquer par le fait que cet outil n'a pas un réel intérêt dans le diagnostic des endométrites bactériennes chroniques, à moins que l'on ne soupçonne celle-ci d'être associée à des lésions utérines ou cervicales, à une infection utérine focale ou des modifications sévères de la muqueuse macroscopiquement visibles dans le cas d'une endométrieose sévère (Bracher et al., 1992).

TABLEAU 12 : Fréquence d'utilisation des différents outils permettant le diagnostic des endométrites bactériennes chroniques (n=53).

Outil diagnostique \ Fréquence	Systématiquement	Fréquemment	Parfois	Jamais
Echographie utérine	96%	4%	0%	0%
Examen vaginal	40%	23%	30%	6%
Examen cytologique utérin	30%	28%	26%	15%
Examen bactériologique utérin	48%	38%	8%	6%
Biopsie utérine	15%	15%	54%	17%
Endoscopie utérine	0%	2%	24%	74%

L'examen bactériologique reste un outil de choix dans le diagnostic des endométrites bactériennes chroniques, avec 86% des vétérinaires de notre échantillon déclarant l'utiliser systématiquement ou fréquemment (TABLEAU 12).

L'écouvillon en coton reste utilisé par une grande majorité des vétérinaires interrogés (70%), mais l'usage d'échantillons obtenus à partir de lavages utérins n'est pas négligeable (62%) (FIGURE 14). Ces derniers permettent d'améliorer la détection des endométrites causées par les bactéries Gram négatives (LeBlanc et al., 2007).

L'examen cytologique est moins fréquemment utilisé que l'examen bactériologique avec 58% des vétérinaires l'utilisant systématiquement ou fréquemment contre 86% (TABLEAU 12).

Les méthodes de recueil des échantillons sont plus variées (FIGURE 15), l'usage d'un écouvillon en coton pour obtenir les échantillons étant bien moins systématique (30% contre 70%).

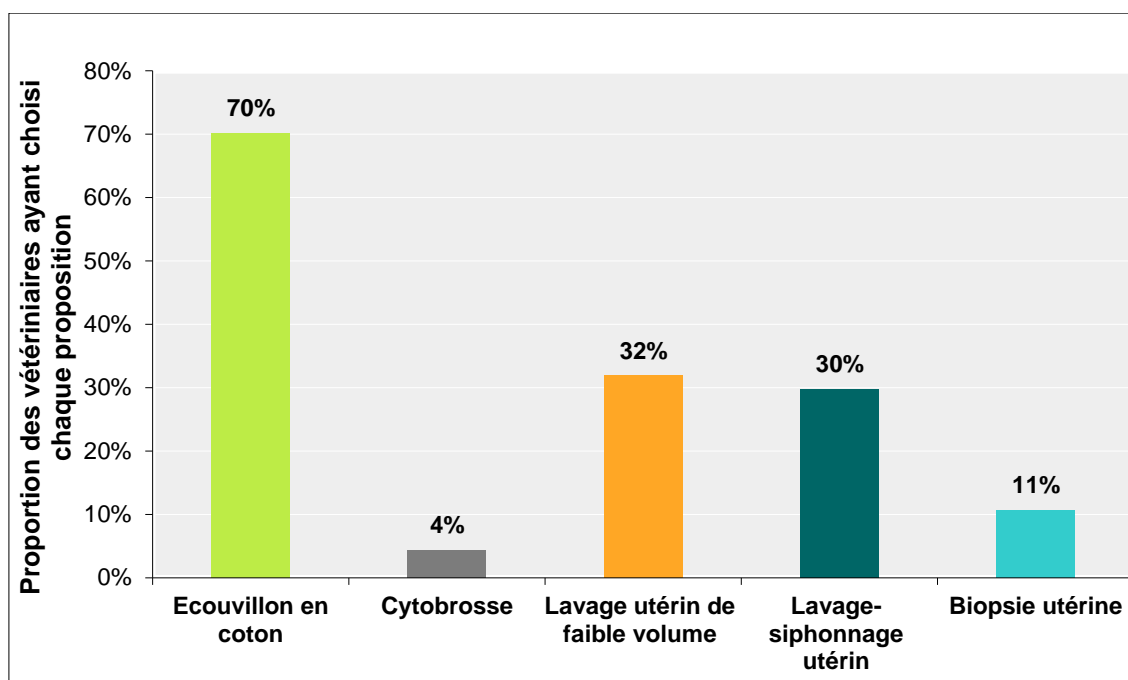


FIGURE 14 : Types de prélèvements utilisés pour l'examen bactériologique (n=47) (Proportion des vétérinaires).

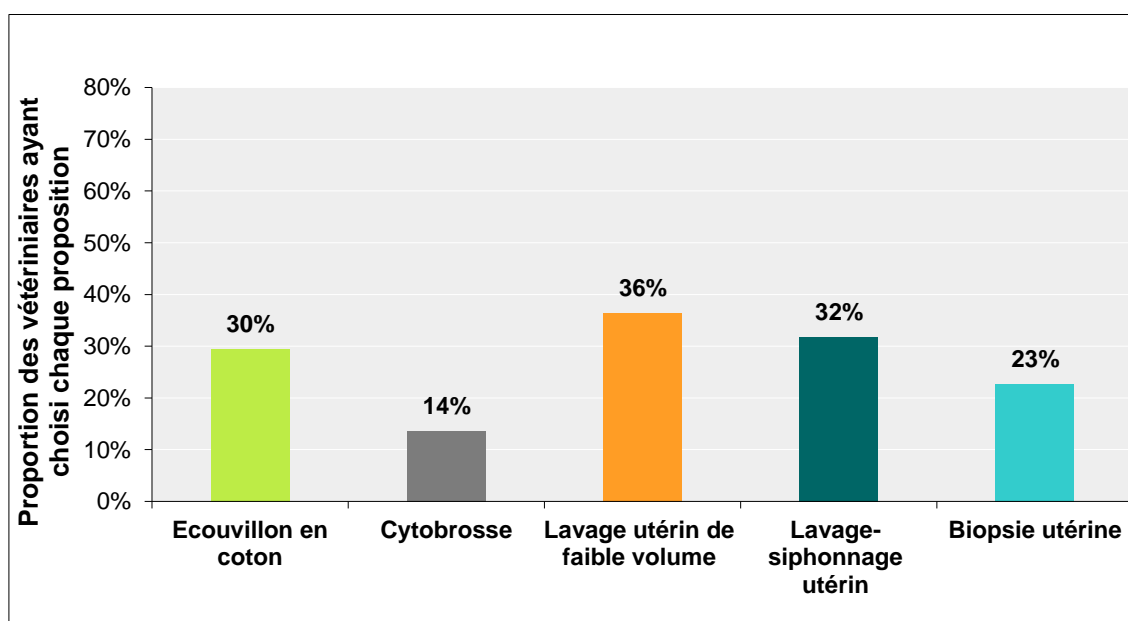


FIGURE 15 : Types de prélèvements utilisés pour l'examen cytologique (n=44) (Proportion des vétérinaires).

La cytobrosse est plus fréquemment utilisée pour les analyses cytologiques que pour les analyses bactériologiques (14% contre 4%) mais son usage reste globalement secondaire. Il semble pourtant que cette méthode de prélèvement apporte de meilleurs résultats en ce qui concerne l'analyse cytologique (Cocchia et al., 2012 ; Walter et al., 2012). La biopsie utérine est utilisée par 23% des vétérinaires de notre population pour obtenir les échantillons destinés

à l'analyse cytologique, soit deux fois plus que pour l'analyse bactériologique. On peut supposer que lorsqu'une biopsie est réalisée, c'est avant tout pour une analyse histologique et que l'échantillon obtenu peut alors être mis à profit pour d'autres analyses. En effet, le diagnostic bactériologique des endométrites à partir d'échantillons obtenus par biopsie a une meilleure sensibilité et valeur prédictive négative qu'avec les autres méthodes d'échantillonnage (Nielsen, 2005 ; Nielsen et al., 2010).

La suite du questionnaire s'intéressait au traitement des endométrites bactériennes chroniques, par voie locale ou générale

2.2.3. Traitement local des endométrites bactériennes chroniques

Au sein des différents traitements proposés, le plus fréquemment utilisé est sans surprise le traitement par lavage utérin qui est unanimement considéré comme la base du traitement des endométrites chez la jument (Paccamonti et Pycock, 2009 ; LeBlanc et Causey 2009). Il est d'usage systématique ou fréquent pour 96% des vétérinaires de notre échantillon. Seuls 2 vétérinaires ont répondu ne l'utiliser que parfois ou jamais. L'usage systématique d'une antibiothérapie intra-utérine concerne la moitié des vétérinaires ayant répondu à notre questionnaire. 1 seul vétérinaire n'y a jamais recours. Les autres traitements faisant partie des propositions (EDTA, DMSO, N-acétylcystéine) sont des traitements adjuvant visant à améliorer l'efficacité du traitement. Leur usage parmi les vétérinaires ayant répondu à notre questionnaire reste marginal (TABLEAU 13). Un seul vétérinaire à recours fréquemment à l'EDTA et à la N-Acétylcystéine et parfois à la DMSO. Différentes raisons peuvent expliquer la faible utilisation de ces traitements. Tout d'abord il s'agit de traitements relativement récents, que ne sont pas encore entrés dans les habitudes de traitement, et qui en général sont administrés en addition des autres traitements. Le facteur économique peut également avoir une influence. Par contre, l'administration peut facilement se faire au cours du lavage utérin et ne demande que peu de manipulations supplémentaires.

TABLEAU 13 : Fréquence d'utilisation des différents traitements intra-utérins en cas d'endométrites bactériennes chroniques (n=50). (Proportion des vétérinaires)

Traitement \ Fréquence	Systematiquement	Fréquemment	Parfois	Jamais
Antibiothérapie intra-utérine	48%	28%	22%	2%
Lavage utérin	74%	22%	2%	2%
EDTA	0%	3%	6%	91%
DMSO	0%	0%	6%	94%
N-acétylcystéine	0%	3%	15%	82%

2.2.3.1. Lavages utérins

Nous avons ensuite cherché à préciser les modalités de réalisation des lavages utérins avec tout d'abord la solution de base utilisée (FIGURE 16) : il s'agit principalement de chlorure de sodium.

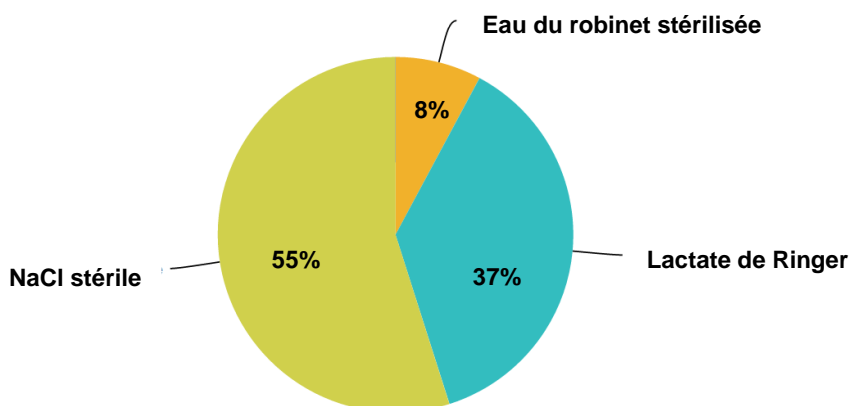


FIGURE 16 : Solutions de bases utilisées pour les lavages utérins dans le traitement des endométrites bactériennes chroniques (n=50) (Proportion des vétérinaires).

La quantité de solution administrée au cours de chaque bolus de rinçage varie de 200 mL à plus de 2 litres (FIGURE 17), la majorité des vétérinaires de notre échantillon utilisant un volume allant de 1 à 2 litres, quantité classiquement décrite dans la bibliographie (Troedsson, 1997 ; Paccamonti et Pycock, 2009). Certains utilisent un volume inférieur compris entre 500 mL et 1 litre (22%), d'autres un volume supérieur à 2 litres qui n'a pas d'après Vanderwall et Woods (2003) et Knutti et al. (2000), d'effet négatif sur le taux de gestation. Des volumes inférieurs à 500 mL sont utilisés dans seulement 6% des cas. On se rapproche alors davantage des volumes utilisés pour les lavages utérins de faible volume destinés à recueillir des échantillons pour analyse cytologique et bactériologique et on peut s'interroger sur l'effet de tels volumes sur la vidange utérine.

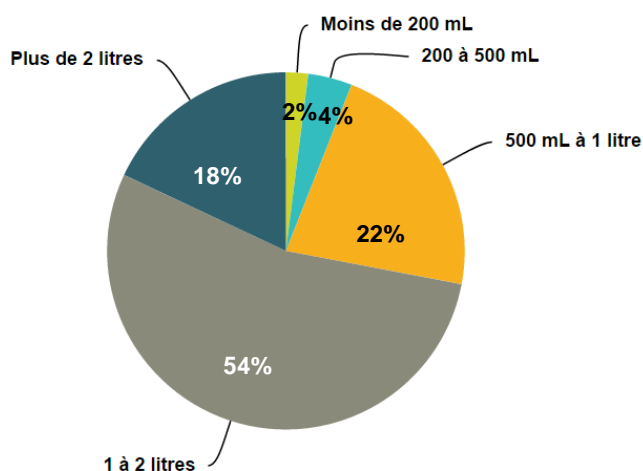


FIGURE 17 : Volume de solution administrée dans l'utérus par bolus de rinçage (n=50) (Proportion des vétérinaires).

Le nombre de bolus réalisés au cours d'un lavage n'est là encore pas fixé (FIGURE 18). La majeure partie des vétérinaires ayant répondu au questionnaire répètent les bolus de rinçage jusqu'à avoir éliminé l'ensemble des débris et du liquide intra-utérins. Le dernier lavage est donc celui au cours duquel on récolte un liquide clair. Cette pratique permet dans un contexte d'endométrite bactérienne chronique d'éliminer un maximum d'agents infectieux avant d'administrer un éventuel traitement antibiotique dans un environnement alors propice à une action optimale.

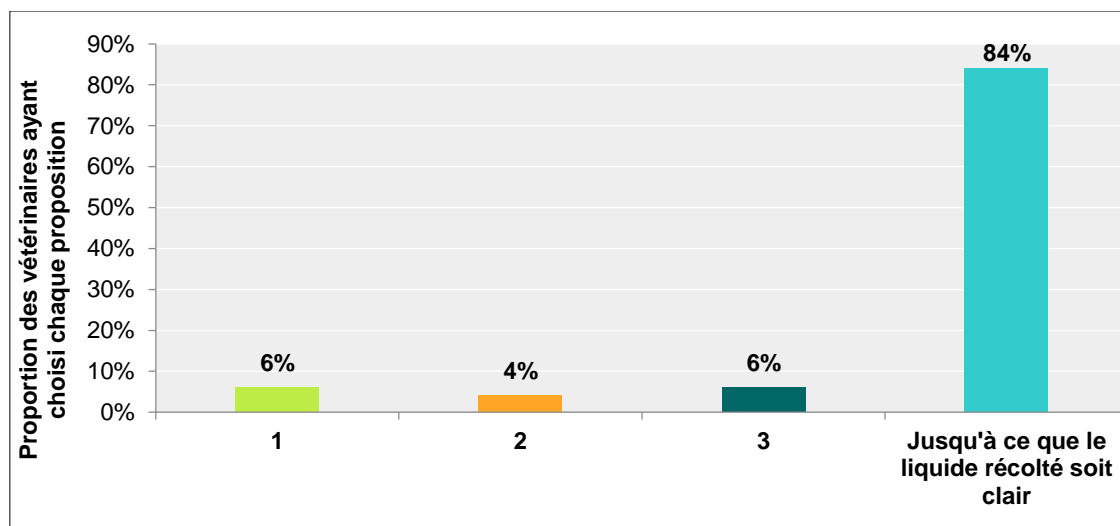


FIGURE 18 : Nombre de flushes réalisés au cours d'un lavage (n=50) (Proportion des vétérinaires).

Différents produits peuvent être ajoutés à la solution de lavage, et ce à différentes concentrations. Ici non plus, aucun protocole type ne se dégage de la littérature, même si différents produits et différents dosages ont été testés. Les réponses des vétérinaires à notre questionnaire (FIGURE 19) montrent que l'ajout de quelque spécialité que ce soit à la solution de lavage n'est pas systématique (41% des vétérinaires n'ajoutent parfois rien à la solution).

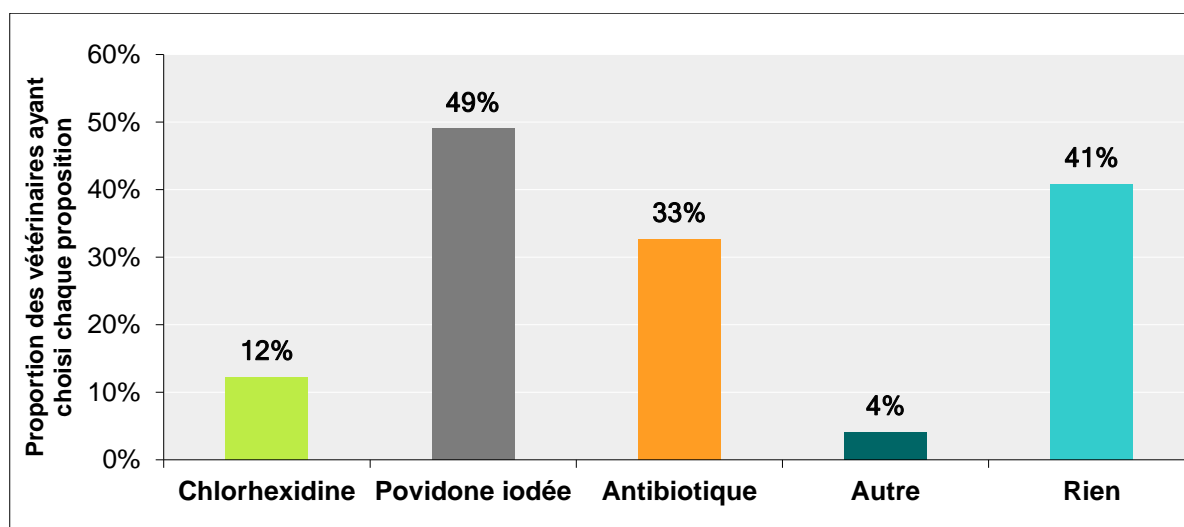


FIGURE 19: Antiseptiques ou antibiotiques ajoutés à la solution de lavage utérin (n=49) (proportion des vétérinaires).

C'est la povidone iodée qui est principalement utilisée à des concentrations allant de 0,1 ‰ à 10 ‰ ayant pour résultat un effet irritant plus ou moins marqué. Celui-ci peut être recherché afin de cureter chimiquement la muqueuse utérine dans certaines situations notamment en cas d'endométriase. Toutefois, administrer la povidone iodée à des concentrations très élevées (3-10%) proches de celle de la solution commerciale pure risque d'entraîner plus d'effets indésirables (adhérences utérines, irritation de la muqueuse) que de bénéfices. Il y a vraisemblablement eu pour ces réponses une confusion entre concentration finale de la solution administrée et pourcentage de dilution de la solution commerciale. Les concentrations qui apparaissent aberrantes donnent probablement la proportion de solution commerciale (concentrée à 10%) dans le volume total administré. La concentration réelle en povidone iodée pourrait être obtenue en multipliant par 10%. Environ un tiers seulement des réponses sont en accord avec les données de Bruyas (2013b) qui évoque des concentrations comprises entre 0,05% et 0,1%.

Des antibiotiques peuvent également être ajoutés à la solution de lavage. Il s'agit dans ce cas principalement de céphalosporines (ceftiofur surtout) à la dose recommandée de 1g/L (environ la moitié des cas où la nature de l'antibiotique a été précisée). On peut noter l'usage, peut-être discutable, par certains vétérinaires de la marbofloxacin, antibiotique critique, à la concentration de 1g/L. Nous pouvons cependant nous demander si une réelle distinction a été faite entre l'ajout d'antibiotiques à la solution de lavage et l'administration d'un traitement antibiotique vrai, et donc si les réponses précédemment citées sont réellement interprétables. Un vétérinaire ajoute du LotagenND à la solution de lavage. Il s'agit d'un antiseptique à base de polycrésulène, indiqué dans le traitement d'appoint des infections gynécologiques, dont les endométrites, pour toutes les espèces. La posologie chez la jument est de 0,5 à 1%. Il n'y a à notre connaissance qu'une publication évoquant le traitement des endométrites chez la jument par des irrigations avec du LotagenND. Le taux de gestation obtenu est alors de 31,6% contre 80% suite à l'administration de pénicilline (6 000 000 UI) (Alamaary, 2013).

84% des vétérinaires de notre population n'ajoutent pas d'antiseptique ou d'antibiotique à chaque lavage, mais probablement uniquement au cours du dernier, une fois les débris et le liquide intra-utérins éliminés. Il aurait pu être intéressant de savoir si la solution est alors laissée dans l'utérus ou non.

L'intervalle séparant deux lavages varie également parmi les praticiens, allant de 12 heures à 48 heures, les lavages étant quotidiens pour la grande majorité d'entre eux (80%). La durée du traitement va de 1 à 5 jours pendant l'œstrus, la moyenne étant environ 3 jours consécutifs.

Différents critères peuvent provoquer la décision d'arrêter les lavages utérins (**FIGURE 20**).

Les deux principaux dans notre échantillon, sont l'absence de liquide mis en évidence à l'échographie ou la récupération d'un liquide limpide dès le premier bolus de rinçage. Ces deux critères permettent en effet de mettre en évidence l'absence de débris ou de liquide dans l'utérus et donc le succès du traitement visant à vidanger l'utérus ainsi qu'une diminution de la réaction inflammatoire. Parfois les lavages utérins sont interrompus par la fin de l'œstrus. Comme nous l'avons vu précédemment, les manipulations transcervicales sont alors, d'une part plus difficiles et d'autre part davantage susceptibles d'entraîner des surinfections bactériennes ou fongiques, du fait de l'imprégnation progestéronique de l'utérus, et donc d'une baisse des défenses utérines (Hinrichs et al., 1992 ; McDonnell et Watson, 1992). Parmi les autres raisons d'arrêt des lavages utérins citées par les vétérinaires de notre échantillon figure l'aspect économique qui peut effectivement limiter le nombre de lavages effectués.

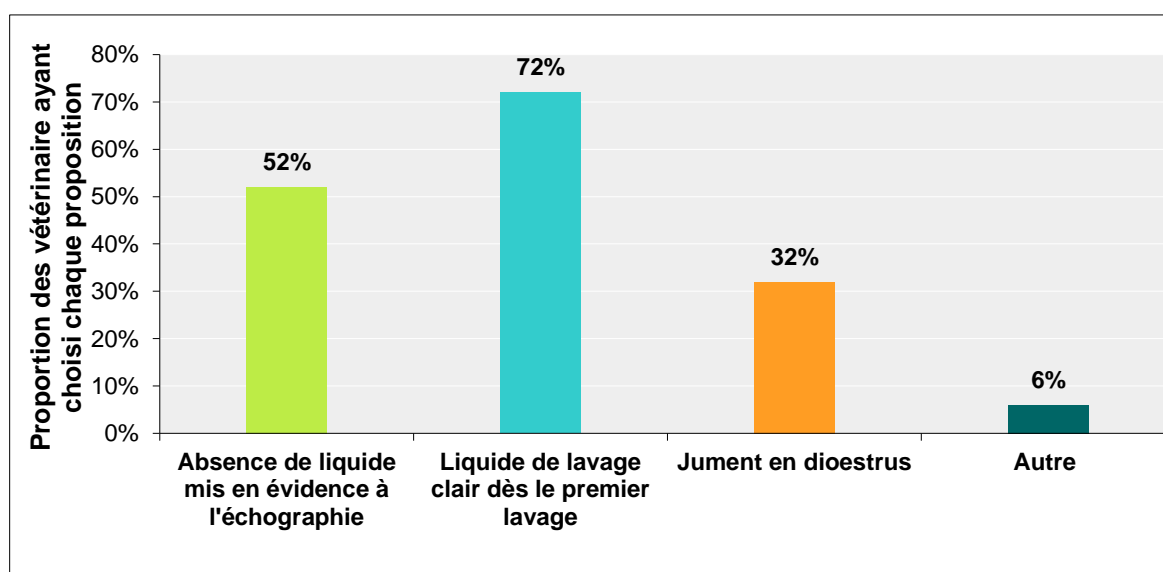


FIGURE 20 : Critères d'arrêt des lavages utérins (n=50) (proportion des vétérinaires).

2.2.3.2. Antibiothérapie intra-utérine

Les vétérinaires équins peuvent opter pour différents types de spécialités, qu'ils utilisent hors AMM (FIGURE 21).

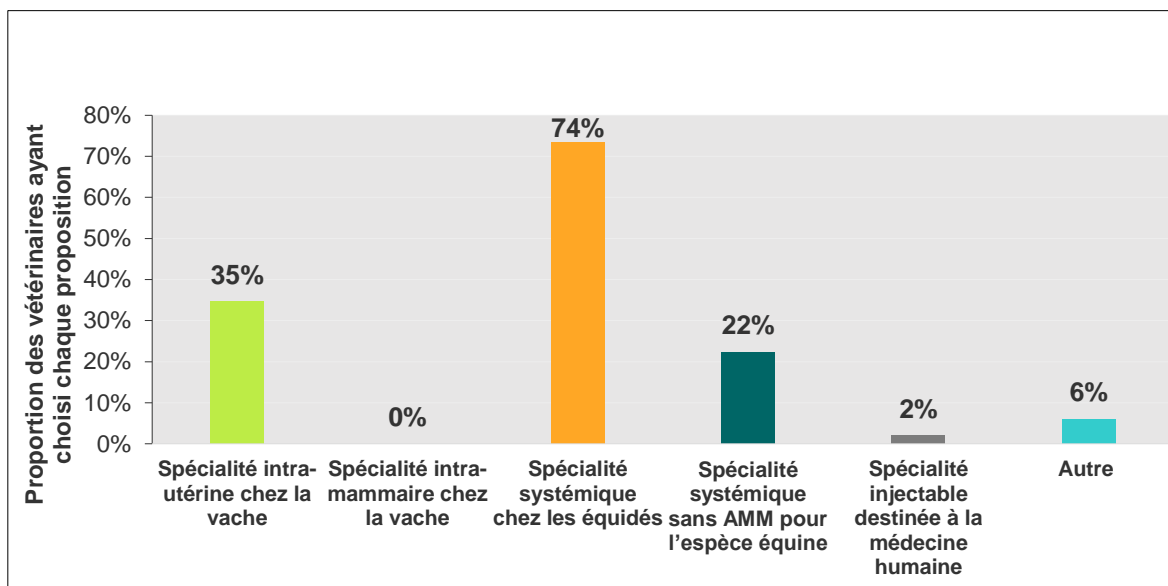


FIGURE 21 : Différents types de spécialités utilisés pour le traitement antibiotique des endométrites bactériennes chroniques (n=49) (proportion des vétérinaires).

La grande majorité des vétérinaires de notre échantillon (74%) déclare utiliser des spécialités destinées à l'administration systémique chez les équidés suivant ainsi la cascade de l'utilisation hors AMM. Certains ont également recours à des traitements intra-utérins destinés à l'espèce bovine ce qui permet alors d'avoir une galénique adaptée à la voie d'administration et donc vraisemblablement une bonne répartition dans l'utérus et peut-être une meilleure diffusion. 22% déclarent utiliser des spécialités systémiques n'ayant pas d'AMM pour l'espèce équine. Dans de rares cas, les vétérinaires de l'échantillon ont recours à des spécialités destinées à la médecine humaine. Nous pouvons supposer que le choix se fait en partie sur la base des résultats de l'antibiogramme et des spécialités disponibles. Notons enfin qu'un seul vétérinaire utilise une spécialité destinée à l'administration intra-utérine chez les équidés : il s'agit d'oblets de chlortétracycline (CENTRAUREOND). Cette spécialité ne figurait pas dans les propositions de réponse car l'usage de cette molécule n'est pas recommandé par la bibliographie du fait d'un risque d'irritation utérine (Bruyas 2013b), et que son utilisation est indiquée en cas d'infections post-partum et non lors d'endométrites chroniques subcliniques.

87% des vétérinaires ayant répondu à notre questionnaire utilisent bien les antibiotiques sous forme de solution comme le recommande Bruyas (2013b). Les deux principaux antibiotiques utilisés sont le ceftiofur (80%) et la gentamicine (60%), antibiotiques actifs contre la plupart des agents causaux et classiquement recommandés pour le traitement des endométrites bactériennes. Plus rarement utilisés sont la pénicilline G et l'ampicilline au spectre plus étroit et les fluoroquinolones, antibiotiques critiques et susceptibles d'être assez irritants pour la muqueuse utérine. Enfin quelques vétérinaires utilisent du cefquinome, de la chlortétracycline, de l'amikacine, de la néomycine ou encore de la polymyxine B (FIGURE 22).

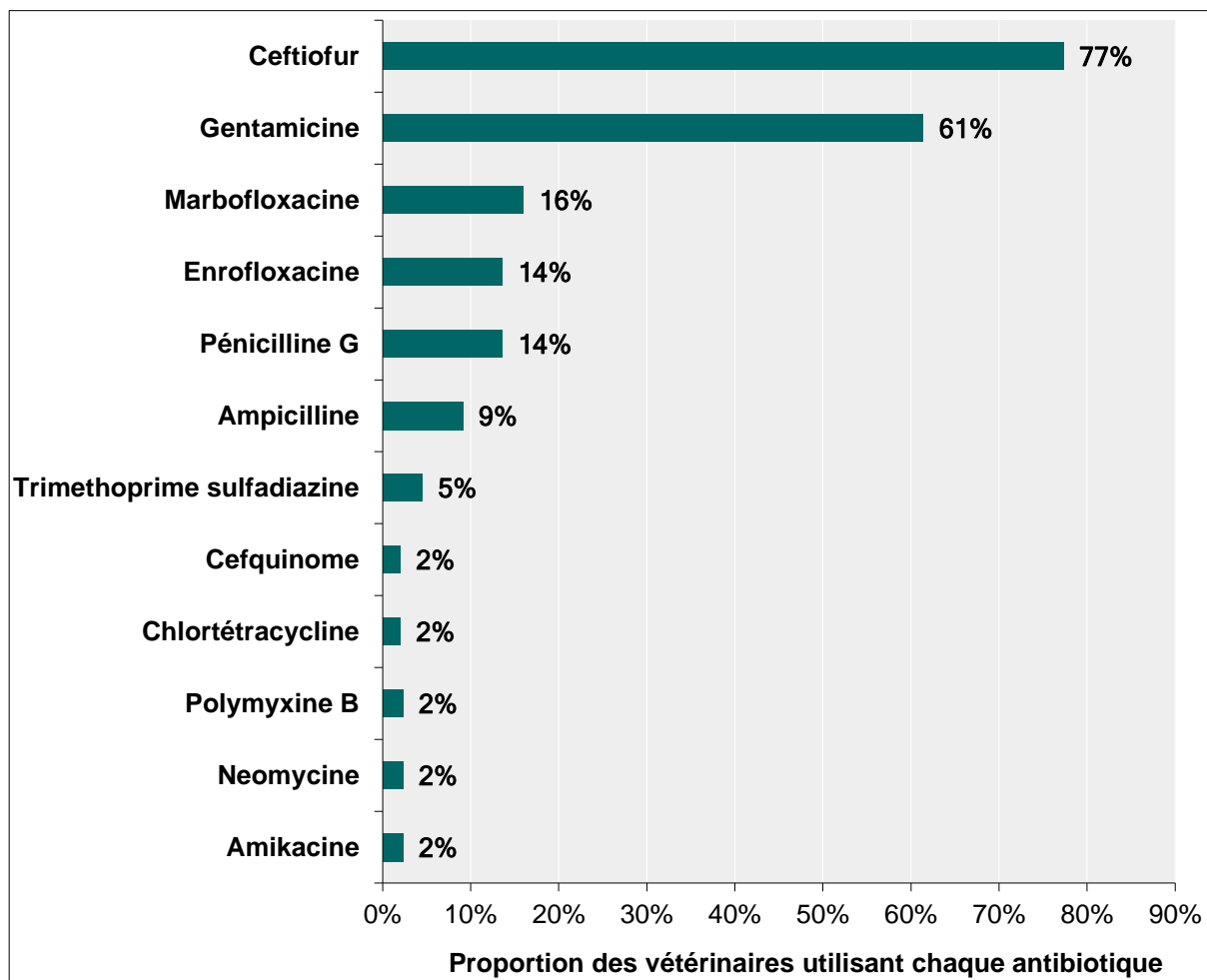


FIGURE 22 : Différents antibiotiques utilisés pour le traitement intra-utérin des endométrites bactériennes chroniques (n=43) (proportion des vétérinaires).

2.2.4. Traitements utérotoniques

Les différents traitements utérotoniques utilisés par les vétérinaires de notre échantillon sont présentés FIGURE 23. On constate que l'ocytocine reste le choix prioritaire des vétérinaires interrogés, qui n'ont que rarement recours à la carbétocine (12%) ou aux prostaglandines $F_{2\alpha}$ (14%).

En ce qui concerne les doses et rythmes d'administration, les pratiques sont très variées parmi les vétérinaires de notre échantillon. Elles sont vraisemblablement basées sur l'expérience clinique plus que sur des recommandations spécifiques. Les doses administrées vont de 10 à 30 UI, la dose la plus fréquente étant 20 UI (60%). La dose de 10 UI, utilisée par 15% des vétérinaires ayant répondu à la question n'est d'après la bibliographie pas suffisante pour induire des contractions utérines efficaces après l'ovulation (Gutjahr et al., 2000) ; celle de 30 UI est susceptible de nuire aux performances de reproduction des juments (Knutti et al., 2000). Les rythmes d'administration varient entre 1 fois par jour et 4 fois par jour mais le plus souvent l'ocytocine est administrée 3 fois par jour et principalement par voie intramusculaire. Pour ce qui est de la durée du traitement, certains vétérinaires réalisent 3 injections (matin midi

et soir) pendant seulement un jour , d'autres préfèrent associer une injection d'ocytocine à chaque lavage ou poursuivent le traitement jusqu'à disparition du liquide intra-utérin à l'échographie.

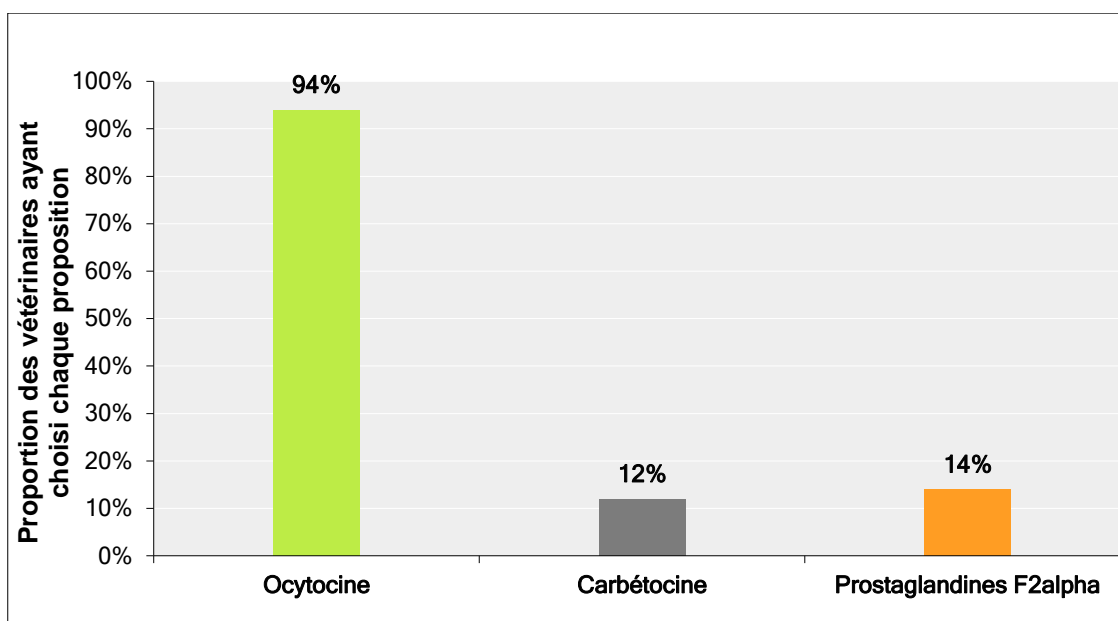


FIGURE 23 : Traitements utérotoniques administrés pour le traitement des endométrites bactériennes chroniques (n=49) (proportion des vétérinaires).

Le traitement utérotonique se fait parfois en parallèle des lavages et se prolonge quelques jours après l'arrêt de ces derniers ou alors par défaut pendant environ 3 jours (2 à 7) après ovulation. Pour résumer, il y a à peu près autant de protocoles différents que de réponses à la question, sans que l'on puisse objectivement juger de la supériorité de l'un par rapport à l'autre. La carbétocine est administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire une fois par jour, et parfois une seule fois. Les prostaglandines $F_{2\alpha}$ d'après les réponses obtenues peuvent être administrées avant les lavages pour aider à l'ouverture du col ou en une administration après les lavages.

2.2.5. Traitement systémique des endométrites bactériennes chroniques.

Seulement 24 vétérinaires (environ 50% des répondants) ont répondu administrer un traitement systémique en cas d'endométrites bactériennes chroniques (FIGURE 24). Il s'agit alors principalement d'un traitement antibiotique ou anti-inflammatoire non stéroïdien. Or l'usage de ces derniers dans le traitement des endométrites chez la jument reste controversé dans la littérature avec un risque d'effets indésirables (blocage de l'ovulation, diminution des contractions utérines) évoqué par Mikolajczak (2013). Le recours à un traitement glucocorticoïde concerne 4 vétérinaires dans notre échantillon. Il serait intéressant d'avoir davantage d'informations sur le contexte de la mise en place de ces traitements. Notons que

plusieurs vétérinaires ont spécifiquement précisé n'avoir jamais recours à des traitements antibiotiques par voie générale.

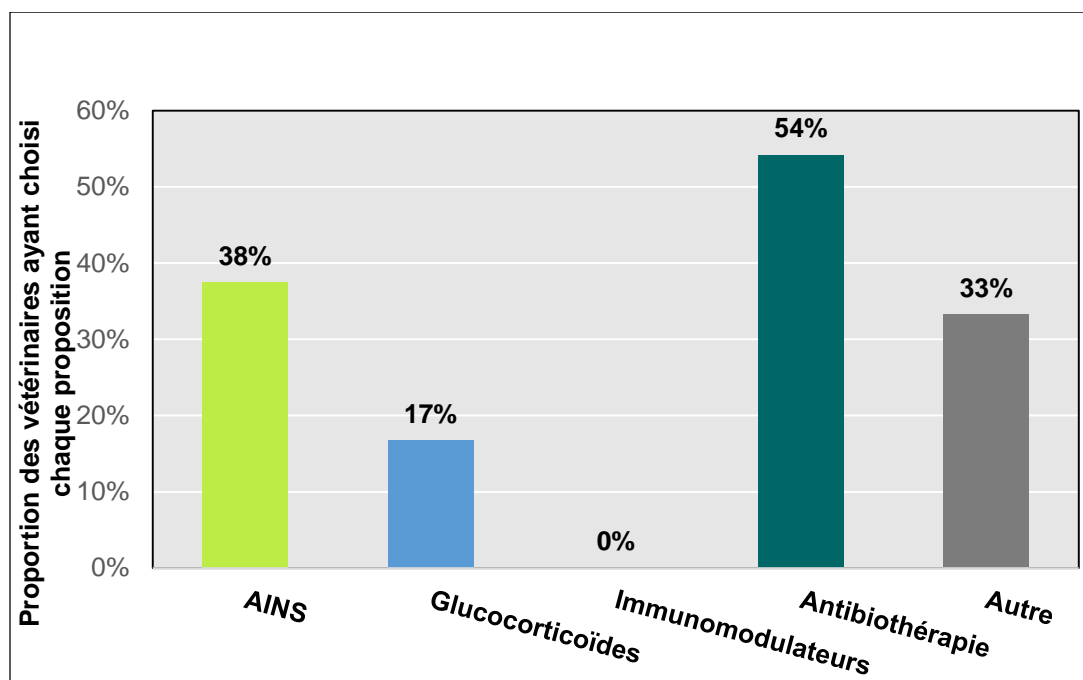


FIGURE 24 : Différents traitements systémiques utilisés dans le traitement des endométrites bactériennes chroniques (n=24) (proportion des vétérinaires).

Aucun vétérinaire n'a déclaré avoir recours à des traitements immunomodulateurs. Ce résultat n'est pas surprenant car ces traitements, notamment les extraits bactériens, commercialisés aux Etats-Unis, sont encore relativement récents et difficiles d'accès pour les praticiens en France. Les autres traitements visant à moduler la réponse inflammatoire utérine par une administration locale (plasma, colostrum) n'apparaissent pas dans les réponses obtenues ; cependant cette proposition de réponse aurait peut-être dû apparaître clairement parmi les choix de traitements locaux. Les différents traitements antibiotiques systémiques administrés sont présentés dans la **FIGURE 25**.

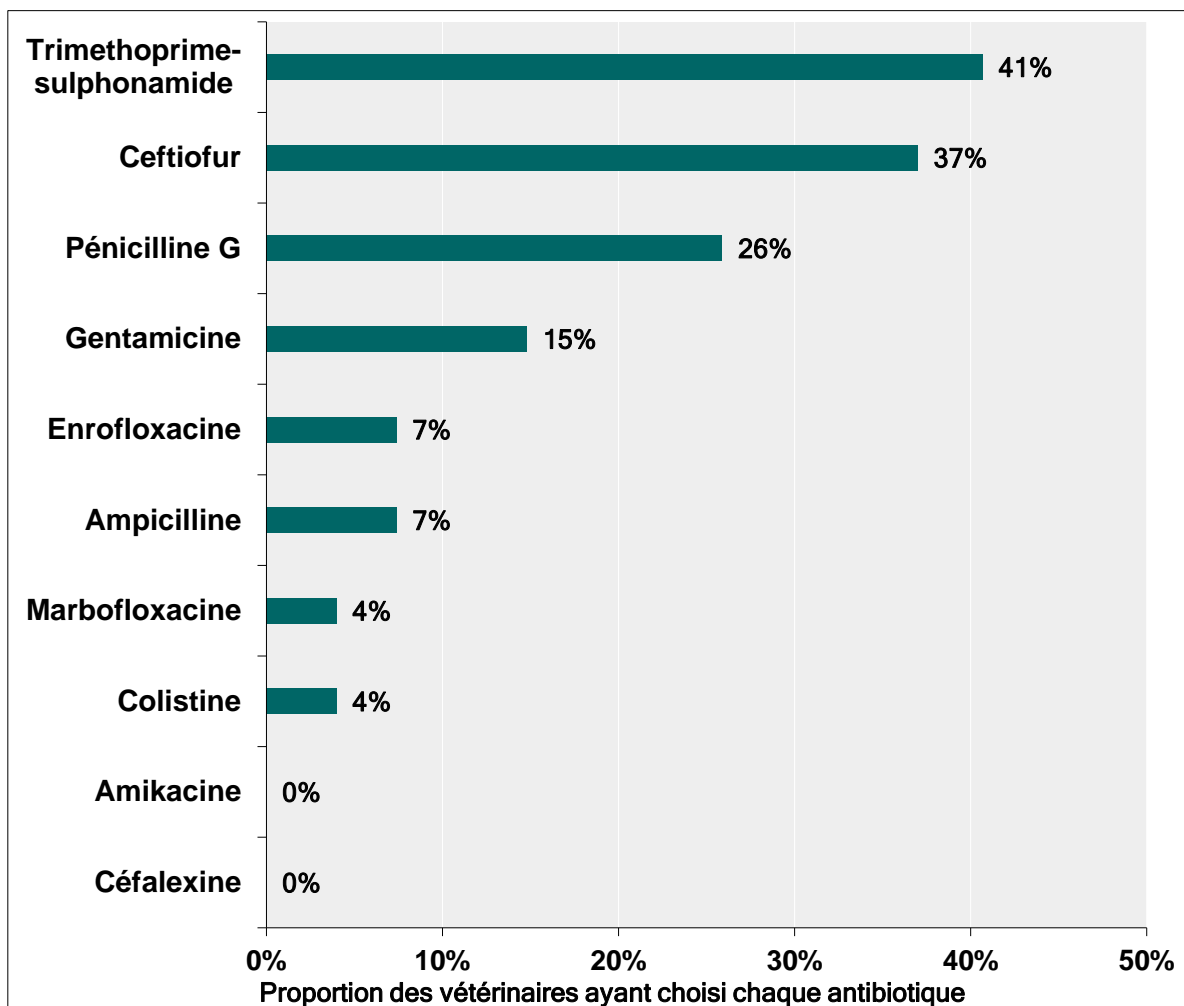


FIGURE 25 : Différents antibiotiques utilisés dans le traitement par voie systémique des endométrites bactériennes chroniques (n=26) (proportion des vétérinaires).

Les trois molécules principalement utilisées sont les associations triméthoprime-sulfamides (41%), le ceftiofur (37%) et la pénicilline G (26%). D'après la littérature, les associations triméthoprime-sulfamides sont effectivement bien tolérées par voie générale, mais elles sont plutôt utilisées dans le cadre des métrites puerpérales aiguës (LeBlanc, 2009b). La pénicilline G est recommandée dans le traitement des endométrites à streptocoques (Ensink et al., 2003). On retrouve logiquement le ceftiofur qui a un spectre large, est bien toléré par voie générale et diffuse bien dans l'endomètre (Witte et al., 2010).

Un peu moins utilisées sont la gentamicine (15%), les fluoroquinolones (7% pour l'enrofloxacine et 4% pour la marbofloxacine) et l'ampicilline (7%). Plus rarement les vétérinaires utilisent la colistine (4%). Cet antibiotique est actif contre *Pseudomonas aeruginosa*, et peut-être utilisé dans ce contexte de même que les fluoroquinolones (Bruyas 2013b). On peut supposer que le choix de l'antibiotique se base sur les résultats de l'antibiogramme, mais il aurait été intéressant d'interroger les vétérinaires sur leur recours à un antibiogramme avant la mise en place du traitement antibiotique.

Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons étudié les endométrites chez la jument. Dans une première partie bibliographique, nous avons tout d'abord rappelé la définition de cette affection. Nous avons ensuite abordé la classification usuelle des endométrites équine, en mettant en évidence la difficulté de délimiter précisément les différents types, avant de détailler les différents facteurs favorisant la survenue des endométrites chez les juments et permettant de définir certaines juments comme étant sensibles aux endométrites. Dans un second temps, nous avons abordé les différents outils diagnostiques permettant de mettre en évidence les endométrites, principalement en identifiant les différents phénomènes induits par l'inflammation utérine. Nous avons détaillé les modalités de leur mise en œuvre ainsi que leur fiabilité. Enfin, nous avons présenté les différents traitements pouvant être mis en œuvre en cas d'endométrite chez la jument. Ceux-ci consistent classiquement à stimuler la vidange utérine, et à mettre en place un traitement antibiotique le cas échéant. D'autres types de traitements ont fait leur apparition, notamment afin de limiter les échecs thérapeutiques. Il s'agit d'une part de faciliter l'activité des antibiotiques mais aussi de contrôler la réaction inflammatoire utérine. Ces traitements sont variés et n'ont pas tous fait la preuve de leur efficacité.

La seconde partie de ce travail visait à comparer les données bibliographiques aux pratiques des vétérinaires ayant une activité équine en France, en ce qui concerne le diagnostic et le traitement des endométrites bactériennes chroniques. La majorité des vétérinaires ayant répondu au questionnaire proviennent du grand Ouest, région importante d'élevage équin. Pour ce qui est du diagnostic, on observe un usage répandu de l'échographie utérine, le recours à la bactériologie et la cytologie étant moins fréquent. L'endoscopie et l'histologie sont moins intéressantes dans un contexte d'endométrite bactérienne chronique et plus difficiles à mettre en œuvre, et sont logiquement moins utilisées. Les pratiques en termes de traitement sont classiques avec la réalisation de lavages utérins et l'administration de molécules utérotoniques, principalement l'ocytocine. Le recours aux antibiotiques intra-utérins s'il n'est pas systématique pour la moitié des vétérinaires de notre échantillon reste fréquent et représente un aspect important du traitement. Les antibiotiques sont plus rarement administrés par voie générale. La nature des molécules utilisées ne présente pas de surprises, toutefois, l'administration de fluoroquinolones par voie locale ou générale n'est pas négligeable et pourrait être remise en question. Les traitements adjuvants restent marginaux dans la pratique courante.

Nous avons donc des résultats assez conformes à ce que l'on pouvait anticiper, avec une majorité des vétérinaires ayant des pratiques classiques dans la prise en charge des endométrites bactériennes chroniques. Le recours à des traitements alternatifs reste encore anecdotique parmi

les vétérinaires de notre échantillon, peut-être par manque d'information ou de recommandations précises concernant leur utilisation. L'usage des antibiotiques étant voué à diminuer, le recours à ces traitements devraient devenir de plus en plus fréquent dans les années à venir et il pourrait être intéressant de suivre cette évolution.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS, GP, KASTELIC, JP, BERGFECT, DR et GINTHER, OJ, 1987. Effect of uterine inflammation and ultrasonically-detected uterine pathology on fertility in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*. Vol. 35, p. 445-454.

ADAMS, AA, BREATHNACH, CC, KATEPALLI, MP, KOHLER, K, HOROHOV, DW, 2008. Advanced age in horses affects divisional history of T cells and inflammatory cytokine production. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*. Vol. 129, p. 656-664.

ADAMS, AA, KATEPALLI, MP, KOHLER, K, REEDY, SE, STILZ, JP, VICK, MM, FITZGERALD, BP, LAWRENCE, LM, HOROHOV, DW, 2009. Effect of body condition, body weight and adiposity on inflammatory cytokine responses in old horses. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Vol. 127, p. 286-294.

ALAMAARY, MSM, 2013. *Reproductive Performance of Arab Mares in the Kingdom of Saudi Arabia with Reference to Causes and Treatments of Infertility*. Thèse pour obtenir le grade de Master. Qassim University: College of agriculture and veterinary medicine.

AL-BAGDADI, FK, EILTS, BE et RICHARDSON, GF, 2004. Scanning electron microscopy of the endometrium of mares infused with gentamicin. *Microscopy and Microanalysis*. Vol. 10, n° 02, p. 280-285.

ALLEN, WE, 1978. Plasma concentrations of sodium benzylpenicillin after intrauterine infusion in pony mares. *Equine veterinary journal*. Vol. 10, n° 3, p. 171-173.

ALLEN, WE et PYCOCK, JF, 1988. Cyclical accumulation of uterine fluid in mares with lowered resistance to endometritis. *Veterinary Record*. Vol. 122, n° 20, p. 489-490.

ANSES, 2015. Index des Médicaments vétérinaires autorisés en France. *Index des Médicaments vétérinaires autorisés en france* [en ligne]. [Consulté le 24 septembre 2015]. Disponible à l'adresse : <http://www.ircp.anmv.anses.fr/>.

ARESU, L, BENALI, S, GIANNUZZI, D, MANTOVANI, R, CASTAGNARO, M et FALOMO, ME, 2012. The role of inflammation and matrix metalloproteinases in equine endometriosis. *Journal of Veterinary Science*. Vol. 13, n° 2, p. 171-177.

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

ASBURY, AC, 1984b. Pathogenesis and diagnosis of uterine infection in mares. *Symposium on mare infertility, intrauterine infection in mare, held in Cooperation with the Western States Veterinary Conference*. Las Vegas. février 1984. p. 9-14.

ASBURY, AC, 1984c. Uterine defense mechanisms in the mare: The use of intrauterine plasma in the management of endometritis. *Theriogenology*. Vol. 21, n° 2, p. 387-393.

ASBURY, AC, SCHULTZ, KT, KLESIUS, PH, FOSTER, GW et WASHBURN, SM, 1982. Factors affecting phagocytosis of bacteria by neutrophils in the mare's uterus. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*. Vol. 32, p. 151-159.

ASHWORTH, CD et NELSON, DR, 1990. Antimicrobial potentiation of irrigation solutions containing tris-[hydroxymethyl] aminomethane-EDTA. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 197, n° 11, p. 1513-1514.

- BALL, BA, SHIN, SJ, PATTEN, VH, LEIN, DH et WOODS, GL, 1988. Use of a low-volume uterine flush for microbiologic and cytologic examination of the mare's endometrium. *Theriogenology*. Vol. 29, n° 6, p. 1269-1283.
- BARBACINI, S, NECCHI, D, ZAVAGLIA, G et SQUIRES, EL, 2003. Retrospective study on the incidence of postinsemination uterine fluid in mares inseminated with frozen/thawed semen. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 23, n° 11, p. 493-496.
- BENNETT, DG, 1986. Therapy of endometritis in mares. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 188, n° 12, p. 1390.
- BENYOUSSEF, S, 2014. Les antibiotiques polypeptidiques. [en ligne]. Cours. Sidi Thabet, Tunisie. 2014. [Consulté le 20 octobre 2015]. Disponible à l'adresse : <http://pharmatox.voila.net/cours/Antibiotiquespolypeptidiquesetapparentes.pdf>.
- BJORLING, DE et WOOLEY, RE, 1982. EDTA-tromethamine lavage as an adjunct treatment for multiple fistulas in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 181, n° 6, p. 596-597.
- BLANCHARD, TL, 2011. Postpartum Metritis. MCKINNON, AO, SQUIRES, EL, VAALA, WE et VARNER, DD (éd.), *Equine Reproduction*. 2nd ed. Ames : Wiley-Blackwell. p. 2530-2533.
- BLANCHARD, TL, VARNER, DD et SCHUMACHER, J, 1998. *Manual of equine reproduction*. St. Louis : Mosby.
- BLUE, JL, WOOLEY, RL et EAGON, RG, 1974. Treatment of experimentally induced *Pseudomonas aeruginosa* otitis externa in the dog by lavage with EDTA-tromethamine-lysozyme. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 35, n° 9, p. 1221-1223.
- BRACHER, V et ALLEN, WR, 1992. Videoendoscopic evaluation of the mare's uterus: I. Findings in normal fertile mares. *Equine veterinary journal*. Vol. 24, p. 274-278.
- BRACHER, V, NEUSCHAEFER, A et ALLEN, WR, 1991. The effect of intra-uterine infusion of kerosene on the endometrium of mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. n° 44, p. 706-707.
- BRACHER, V, MATHIAS, S et ALLEN, WR, 1992. Videoendoscopic evaluation of the mare's uterus: II. Findings in subfertile mares. *Equine veterinary journal*. Vol. 24, n° 4, p. 279-284.
- BRINSKO, SP, VARNER, DD, BLANCHARD, TL et MEYERS, SA, 1990. The effect of postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares. *Theriogenology*. Vol. 33, n° 2, p. 465-475.
- BRINSKO, SP, VARNER, DD et BLANCHARD, TL, 1991. The effect of uterine lavage performed four hours post insemination on pregnancy rate in mares. *Theriogenology*. Vol. 35, n° 6, p. 1111-1119.
- BRINSKO, SP, BLANCHARD, TL, VARNER, DD, SCHUMACHER, J et LOVE, CC, 2010. Endometritis. *Manual of Equine Reproduction*. Maryland Heights, Missouri : Elsevier Health.
- BROOK, D, 1982. Using Amikacin Sulfate to Treat Genital Infections in Mares. *Veterinary Medicine Small Anim. Clinician*. Vol. 77, n° 3, p. 434-437.

- BROOK, D, 1993. Uterine cytology. MCKINNON, AO, VOSS JL (éd.), *Equine Reproduction*. p. 246-254. Philadelphia : Lea and Febiger
- BRUYAS, JF, 2013a. Quand l'endométrite de la jument ose être soit aiguë soit chronique! Qui suis-je ? Que suis-je sensé faire? Journées *annuelles AVEF*. Deauville. 11-13 décembre 2013.
- BRUYAS, JF, 2013b. Thérapeutique anti-infectieuse raisonnée des métrites et endométrites de la jument. *Pratique Vétérinaire Equine*. Vol. 45, n° 177, p. 7-16.
- BUCCA, S, CARLI, A, BUCKLEY, T, DOLCI, G et FOGARTY, U, 2008. The use of dexamethasone administered to mares at breeding time in the modulation of persistent mating induced endometritis. *Theriogenology*. Vol. 70, n° 7, p. 1093-1100.
- BUCZKOWSKA, J, KOZDROWSKI, R, NOWAK, M, RAŚ, A, STARONIEWICZ, Z et SIEMIENIUCH, MJ, 2014. Comparison of the biopsy and cytobrush techniques for diagnosis of subclinical endometritis in mares. *Reproductive Biology and Endocrinology*. Vol. 12, p. 27.
- CARD, C, 2005. Post-breeding inflammation and endometrial cytology in mares. *Theriogenology*. Vol. 64, p. 580-588.
- CARD, C, CARLEY, S, GREEN, J et CHIRINO-TREJO, M, 2004. Endometrial cytology in mares bred with frozen semen. *50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*. Denver, Colorado : 4-8 décembre 2004. p. 505-509.
- CAUDLE, AB, 1996. Equine Theriogenology. *The University of Georgia college of veterinary medicine* [en ligne]. [Consulté le 24 février 2015]. Disponible à l'adresse : <http://vet.uga.edu/lam/teaching/acaudle/LAM/>.
- CAUSEY, RC, 2006. Making sense of equine uterine infections: The many faces of physical clearance. *The Veterinary Journal*. Vol. 172, n° 3, p. 405-421.
- CAUSEY, RC, 2007a. Mucus and the mare: how little we know. *Theriogenology*. Vol. 68, n° 3, p. 386-394.
- CAUSEY, RC, 2007b. Uterine therapy for mares with bacterial infections. SAMPER, JC, PYCOCK, JF et MCKINNON, AO (éd.), *Current therapy in equine reproduction*. Philadelphie : Saunders Elsevier. p. 105-115.
- CAUSEY, RC, MILETELLO, T, O'DONNELL, L, LYLE, SK, PACCAMONTI, D, ANDERSON, KJ, EILTS, BE, MORSE, S et LEBLANC, MM, 2008. Pathologic effects of clinical uterine inflammation on the equine endometrial mucosa. *Proceedings of the 54th annual convention of American Association of Equine Practitioners* [en ligne]. San Diego, Californie, 6-10 décembre 2008. p. 276-277. [Consulté le 1 août 2015]. Disponible à l'adresse : <http://www.ivis.org/proceedings/aaep/2008/Causey/chapter.asp>.
- CHRISTOFFERSEN, M, BRANDIS, L, SAMUELSSON, J, BOJESEN, AM, TROEDSSON, MHT et PETERSEN, MR, 2015. Diagnostic double-guarded low-volume uterine lavage in mares. *Theriogenology*. Vol. 83, n° 2, p. 222-227.
- CHRISTOFFERSEN, M, WOODWARD, EM, BOJESEN, AM, PETERSEN, MR, SQUIRES, EL, LEHN-JENSEN, H et TROEDSSON, MHT, 2012. Effect of immunomodulatory therapy on the endometrial inflammatory response to induced infectious endometritis in susceptible mares. *Theriogenology*. Vol. 78, n° 5, p. 991-1004.

- COCCHIA, N, PACIELLO, O, AULETTA, L, UCCELLO, V, SILVESTRO, L, MALLARDO, K, PARAGGIO, G et PASOLINI, MP, 2012. Comparison of the cytobrush, cottonswab, and low-volume uterine flush techniques to evaluate endometrial cytology for diagnosing endometritis in chronically infertile mares. *Theriogenology*. Vol. 77, n° 1, p. 89-98.
- COLBERN, GT, VOSS, JL, SQUIRES, EL et SHIDELER, RK, 1987. Intrauterine equine plasma as an endometritis therapy: Use of an endometritis model to evaluate efficacy. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 7, n° 2, p. 66-68.
- COMBS, GB, LEBLANC, MM, NEUWIRTH, L et TRAN, TQ, 1996. Effects of prostaglandin F 2 α , cloprostenol and fenprostalene on uterine clearance of radiocolloid in the mare. *Theriogenology*. Vol. 45, n° 8, p. 1449-1455.
- COUROUCÉ-MALBLANC, A et THIRIET, C, 2010. Pathologie génitale de la jument: les endométrites infectieuses. *Maladies des chevaux*. Paris : Editions France Agricole. Manuel pratique. p. 158-161.
- COUTO, MA et HUGHES, JP, 1984. Technique and interpretation of cervical and endometrial cytology in the mare. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 4, n° 6, p. 265-273.
- CRICKMAN, JA et PUGH, DG, 1986. Equine endometrial cytology: a review of techniques and interpretations. *Veterinary medicine and small animal clinician*. Vol. 81, n° 7, p. 650-656.
- DASCANIO, JJ, SCHWEIZER, C et LEY, WB, 2001. Equine fungal endometritis. *Equine Veterinary Education*. Vol. 13, n° 6, p. 324-329.
- DELL'AQUA, JA, PAPA, FO, LOPES, Maria Denise, ALVARENGA, MA, MACEDO, LP et MELO, CM, 2006. Modulation of acute uterine inflammatory response after artificial insemination with equine frozen semen. *Animal Reproduction Science*. vol. 94, p. 270-273.
- DIMOCK, WW et EDWARDS, PR, 1928. Pathology and bacteriology of the reproductive organs of mares in relation to sterility. *Research Bulletin of the Kentucky Agricultural Experimental Station*. Vol. 286, p. 157-237
- DOWLING, M, 2006. Aminoglycosides. GIGUÈRE, S, PRESCOTT, JF, BAGGOT, JD, WALKER, RD et DOWLING, PM (éd.), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Oxford : Blackwell Publishing. p. 207-230.
- EGERBACHER, M, EDINGER, J et TSCHULENK, W, 2001. Effects of enrofloxacin and ciprofloxacin hydrochloride on canine and equine chondrocytes in culture. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 62, n° 5, p. 704-708.
- ENSINK, JM, SMIT, JA et VAN DUIJKEREN, E, 2003. Clinical efficacy of trimethoprim/sulfadiazine and procaine penicillin G in a *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* infection model in ponies. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. Vol. 26, n° 4, p. 247-252.
- EVANS, MJ, HAMER, JM, GASON, LM et IRVINE, CH, 1987. Factors affecting uterine clearance of inoculated materials in mares. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*. Vol. 35, p. 327-334.
- FARCA, AM, NEBBIA, P et RE, G, 1993. Potentiation of the in vitro activity of some antimicrobial agents against selected gram-negative bacteria by EDTA-tromethamine. *Veterinary Research Communications*. Vol. 17, n° 2, p. 77-84.

- FERRIS, RA, WITTSTOCK, SM, MCCUE, PM et BORLEE, BR, 2014. Evaluation of biofilms in gram-negative bacteria isolated from the equine uterus. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 34, n° 1, p. 121.
- FUMUSO, E, CHECURA, C, LOSINNO, L, SOTO, P et SÁNCHEZ, S, 2002. Endometrial tissue concentrations of enrofloxacin after intrauterine administration to mares. *Veterinary Research Communications*. Vol. 26, n° 5, p. 371-380.
- FUMUSO, E, GIGUÈRE, S, WADE, J, ROGAN, D, VIDELA-DORNA, I et BOWDEN, RA, 2003. Endometrial IL-1 β , IL-6 and TNF- α , mRNA expression in mares resistant or susceptible to post-breeding endometritis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Vol. 96, n° 1-2, p. 31-41.
- FUMUSO, EA, AGUILAR, J, GIGUÈRE, S, RIVULGO, M, WADE, J et ROGAN, D, 2007. Immune parameters in mares resistant and susceptible to persistent post-breeding endometritis: Effects of immunomodulation. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Vol. 118, n° 1-2, p. 30-39.
- GIGUÈRE, S, 2000. Antifungal Chemotherapy. GIGUÈRE, S, PRESCOTT, JF et DOWLING, PM (éd.), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Oxford : John Wiley & Sons.
- GIGUÈRE, S et SWEENEY, CR, 2000. Antimicrobial drug use in horses. GIGUÈRE, S, PRESCOTT, JF et DOWLING, PM (éd.), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Oxford : John Wiley & Sons.
- GIGUÈRE, S et DOWLING, PM, 2013. Fluoroquinolones. GIGUÈRE, S, PRESCOTT, JF et DOWLING, PM (éd.), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Oxford : John Wiley & Sons.
- GINTHER, OJ, 1992. Reproductive anatomy. *Reproductive Biology of the Mare: Basic and Applied Aspects*. Cross Plains, Wisconsin: Equiservices. p. 2-40.
- GORES-LINDHOLM, A, LEBLANC, MM, CAUSEY, RC, HITCHBORN, A, FAYRER-HOSKEN, R, KRUGER, M, VANDENPLAS, ML, FLORES, P et AHLSCHEDE, S, 2013. Relationships between intrauterine infusion of N-acetylcysteine, equine endometrial pathology, neutrophil function, post-breeding therapy, and reproductive performance. *Theriogenology*. Vol. 80, n° 3, p. 218-227.
- GUTJAHR, S, PACCAMONTI, DL, PYCOCK, JF, TAVERNE, MAM, DIELEMAN, SJ et VAN DER WEIJDEN, GC, 2000. Effect of dose and day of treatment on uterine response to oxytocin in mares. *Theriogenology*. Vol. 54, n° 3, p. 447-456.
- HINRICHS, K, SPENSLEY, MS et MCDONOUGH, PL, 1992. Evaluation of progesterone treatment to create a model for equine endometritis. *Equine veterinary journal*. Vol. 24, n° 6, p. 457-461.
- HOUESHELL, JW et HENNESSEY, PW, 1972. Gentamicin in the treatment of equine metritis. *Veterinary medicine, small animal clinician*. Vol. 67, p. 1348-1350.
- HURTGEN, JP, 2006. Pathogenesis and treatment of endometritis in the mare: A review. *Theriogenology*. Vol. 66, p. 560-566.
- KATILA, T, 1996. Uterine defense mechanisms in the mare. *Animal Reproduction Science*. Vol. 42, p. 197-204.

- KENNEY, RM, 1978. Cyclic and pathologic changes of the mare endometrium as detected by biopsy, with a note on early embryonic death. *Journal of the American veterinary medical association*. Vol. 172, p. 241-262.
- KENNEY, RM et DOIG, PA, 1986. Equine endometrial biopsy. MORROW DA (ed) *Current therapy in theriogenology*. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders. p. 723.
- KLEWITZ, J, GROBHEIM, B, SCHWENZER, K, PANSEGRAU, U, BURGER, D et SIEME, H, 2014. Effects of topical medications on the dimensions of the cervix in estrous mares. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 34, n° 1, p. 151.
- KNUDSEN, O, 1964. Endometrial biopsy as a diagnostic aid in mares. *The Cornell veterinarian*. Vol. 54, p. 415-422.
- KNUTTI, B, PYCOCK, JF, VAN DER WEIJDEN, GC et KÜPFER, U, 2000. The influence of early postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares with intrauterine fluid accumulations after breeding. *Equine veterinary education*. Vol. 12, n° 5, p. 267-270.
- LA COEUR, A et SPRINKLE, TA, 1985. Relationship of endometrial cytology and fertility in the broodmare. *Equine practice (USA)*. Vol. 7, p. 27-36.
- LEBLANC, MM, 1997. Effects of oxytocin, prostaglandin and phenylbutazone on uterine clearance of radiocolloid. *Pferdeheilkunde*. Vol. 13, n° 5, p. 483-485.
- LEBLANC, MM, 2008. When to refer an infertile mare to a theriogenologist. *Theriogenology*. Vol. 70, n° 3, p. 421-429.
- LEBLANC, MM, 2009a. Infertility in the aged mare. ROBINSON, NE et SPRAYBERRY, KA (éd.), *Current Therapy in Equine Medicine*. St Louis, Missouri : Elsevier Health Sciences. p. 815-822.
- LEBLANC, MM, 2009b. The current status of antibiotic use in equine reproduction. *Equine Veterinary Education*. Vol. 21, n° 3, p. 156-167.
- LEBLANC, MM, 2010a. Advances in the diagnosis and treatment of chronic infectious and post-mating-induced endometritis in the mare. *Reproduction in domestic animals*. Vol. 45, p. 21-27.
- LEBLANC, MM, 2010b. The postpartum mare: Managing basic problems (Proceedings). In : *dvm360°* [en ligne]. [Consulté le 12 octobre 2015]. Disponible à l'adresse : <http://veterinarycalendar.dvm360.com/postpartum-mare-managing-basic-problems-proceedings?id=&sk=&date=&%0A%09%09%09&pageID=2>.
- LEBLANC, MM, NEUWIRTH, L, MAURAGIS, D, KLAPSTEIN, E et TRAN, T, 1994. Oxytocin enhances clearance of radiocolloid from the uterine lumen of reproductively normal mares and mares susceptible to endometritis. *Equine veterinary journal*. Vol. 26, n° 4, p. 279-282.
- LEBLANC, MM et CAUSEY, RC, 2009. Clinical and subclinical endometritis in the mare: both threats to fertility. *Reproduction in domestic animals*. Vol. 44, p. 10-22.
- LEBLANC, MM, LOPATE, C, KNOTTENBELT, DC et PASCOE, RR, 2003. The Mare. KNOTTENBELT, DC, LEBLANC, MM, LOPATE, C, PASCOE, RR (éd.) *Equine Stud Farm Medicine & Surgery*. Edimbourg : Elsevier Health Sciences. p. 113-212

- LEBLANC, MM, MAGSIG, J et STROMBERG, AJ, 2007. Use of a low-volume uterine flush for diagnosing endometritis in chronically infertile mares. *Theriogenology*. Vol. 68, p. 403-412.
- LEFRANC, AC, 2001. *Evaluation de l'influence de la race et du cycle oestral sur la densité des glandes endométriales équines* [en ligne]. Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. [Consulté le 24 février 2015]. Disponible à l'adresse : <http://oatao.univ-toulouse.fr/235/>.
- LEY, WB, 1986. Additional tips for endometrial cytology in mares. *Veterinary medicine (USA)*. Vol. 10, p. 894.
- LEY, WB, BOWEN, JM, SPONENBERG, DP et LESSARD, PN, 1989. Dimethyl sulfoxide intrauterine therapy in the mare: Effects upon endometrial histological features and biopsy classification. *Theriogenology*. Vol. 32, n° 2, p. 263-276.
- LIU, IKM, 2011. The diagnosis, causes and treatment of persistent endometritis in the mare. *Revista brasileira de reprodução animal*. Vol. 35, n° 2, p. 256-261.
- LOFSTEDT, R, 2013. Acute endometritis in a mare. *Library of reproductive illustrations* [en ligne]. [Consulté le 27 août 2015]. Disponible à l'adresse : <http://loriequinesection.blogspot.fr/>.
- LOVE, CC, STRZEMIENSKI, PJ et KENNEY, RM, 1990. Endometrial concentrations of ampicillin in mares after intrauterine infusion of the drug. *American journal of veterinary research*. Vol. 51, n° 2, p. 197-199.
- MAISCHBERGER, E, IRWIN, JA, CARRINGTON, SD et DUGGAN, VE, 2008. Equine post-breeding endometritis: A review. *Irish Veterinary Journal*. Vol. 61, n° 3, p. 163-168.
- MALSCHITZKY, E, TREIN, CR, BUSTAMANTE FILHO, IC, GARBADE, P, GREGORY, RM et MATTOS, RC, 2006. Young maiden mares can also be susceptible to a persistent mating-induced endometritis. *Pferdeheilkunde*. Vol. 22, p. 201-206.
- MATTOS, RC, MALSCHITZKY, E, MATTOS, R et GREGORY, RM, 1997. Effect of different postbreeding treatments on fertility of thoroughbred mares. *Pferdeheilkunde*. Vol. 13, p. 512-515.
- MCDONNELL, AM et WATSON, ED, 1992. The effect of transcervical uterine manipulations on establishment of uterine infection in mares under the influence of progesterone. *Theriogenology*. Vol. 38, n° 5, p. 945-950.
- MCDONNELL, AM et WATSON, ED, 1993. The effects of dexamethasone sodium phosphate on mares with experimentally-induced endometritis. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 13, n° 4, p. 202-206.
- MCNAUGHTEN, J, POZOR, M, MACPHERSON, M, KELLEMAN, A, WOODWARD, E et TROEDSSON, M, 2014. Effects of Topical Application of Misoprostol on Cervical Relaxation in Mares. *Reproduction in Domestic Animals*. Vol. 49, n° 6, p. 1057-1062.
- MELKUS, E, WITTE, T, WALTER, I, HEUWIESER, W et AURICH, C, 2013. Investigations on the Endometrial Response to Intrauterine Administration of N-Acetylcysteine in Oestrous Mares. *Reproduction in Domestic Animals*. Vol. 48, n° 4, p. 591-597.
- MIKOLAJCZAK, M, 2013. Intérêt des anti-inflammatoires lors d'endomérite post saillie ou post insémination chez la jument. *Pratique Vétérinaire Equine*. Vol. 45, n° 177, p. 17-26.

- NEWCOMBE, JR, 1997. The effect of the incidence and depth of intra-uterine fluid in early diestrus on pregnancy rate in mares. *Pferdeheilkunde*. Vol. 13, p. 545.
- NIE, GJ et BARNES, AJ, 2003. Use of prostaglandin E1 to induce cervical relaxation in a maiden mare with post breeding endometritis. *Equine Veterinary Education*. Vol. 15, n° 4, p. 172-174.
- NIE, GJ, JOHNSON, KE, WENZEL, JGW et BRADEN, TD, 2003a. Effect of administering oxytocin or cloprostenol in the periovulatory period on pregnancy outcome and luteal function in mares. *Theriogenology*. Vol. 60, n° 6, p. 1111-1118.
- NIE, GJ, JOHNSON, KE, WENZEL, JGW et BRADEN, TD, 2003b. Luteal function in mares following administration of oxytocin, cloprostenol or saline on Day 0, 1 or 2 post-ovulation. *Theriogenology*. Vol. 60, n° 6, p. 1119-1125.
- NIELSEN, JP, 2005. Endometritis in the mare: A diagnostic study comparing cultures from swab and biopsy. *Theriogenology*. Vol. 64, p. 510-518.
- NIELSEN, JM, TROEDSSON, MH et ZENT, WW, 2008. Results of bacteriological and cytological examinations of the endometrium of mares in a practice in Denmark and in central Kentucky. *Proceedings of The Chronically Infertile Mare Havemeyer Foundation Workshop*. Hilton Head island, South Carolina, 5-8 novembre 2008. p. 34-35
- NIELSEN, JM, TROEDSSON, MHT, PEDERSEN, MR et LEHN-JENSEN, H, 2010. Diagnosis of endometritis in the mare based on bacteriological and cytological examinations of the endometrium: comparison of results obtained by swabs and biopsies. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 30, n° 1, p. 27-30.
- ODDSDOTTIR, C, SMITH, S et WATSON, ED, 2008. Leukocyte distribution in the equine endometrium as a response to acute induced endometritis. *Pferdeheilkunde*. Vol. 24, p. 66-70.
- ORSINI, JA, PARK, MI et SPENCER, PA, 1996. Tissue and serum concentrations of amikacin after intramuscular and intrauterine administration to mares in estrus. *The Canadian Veterinary Journal*. Vol. 37, n° 3, p. 157-160.
- PACCAMONTI, D et PYCOCK, TJ, 2009. Infertility and subfertility in the mare. NOAKES, DE, PARKINSON TJ et ENGLAND, GW (éd.) *Veterinary reproduction and obstetrics*. Neuvième édition. Philadelphie, Pennsylvanie : Saunders Elsevier. p. 630-645
- PACCAMONTI, DL, PYCOCK, JF, TAVERNE, MAM, BEVERS, M, WEIJDEN, GC, GUTJAHR, S, SCHAMS, D et BLOUIN, D, 1999. PGFM response to exogenous oxytocin and determination of the half-life of oxytocin in nonpregnant mares. *Equine Veterinary Journal*. Vol. 31, n° 4, p. 285-288.
- PAPA, FO, DELL'AQUA, JAJ, ALVARENGA, MA, MELO, CM, ZAHN, FS et LOPES, MD, 2008. Use of corticosteroid therapy on the modulation of uterine inflammatory response in mares after artificial insemination with frozen semen. *Pferdeheilkunde*. Vol. 24, p. 79-82.
- PAPICH, MG, VAN CAMP, SD, COLE, JA et WHITACRE, MD, 2002. Pharmacokinetics and endometrial tissue concentrations of enrofloxacin and the metabolite ciprofloxacin after iv administration of enrofloxacin to mares. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. Vol. 25, n° 5, p. 343-350.

- PAPICH, MG et RIVIERE, JE, 2009. Bêta-lactams antibiotics: penicillins, cephalosporins and related drugs. RIVIERE, JE et PAPICH, MG (éd.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ames, Iowa : John Wiley & Sons. p. 866-894.
- PASCOE, DR, 1995. Effect of adding autologous plasma to an intrauterine antibiotic therapy after breeding on pregnancy rates in mares. *Biology of Reproduction Monograph Series*. Vol. 1, p. 539-543.
- PAUL, JW, 1987. Drug interactions and incompatibilities. *The Veterinary Clinics of North America. Equine practice*. Vol. 3, n° 1, p. 145-151.
- PERKINS, NR et CHOPIN, JB, 2010. Disorders of the reproductive tract: endometritis and uterine therapy. REED, SM, BAYLY, WM, SELTON, DC (éd.), *Equine Internal Medicine*. Troisième édition. St Louis, Missouri : Saunders Elsevier . p. 1024-1031.
- POTTZ, GE, RAMPEY, JH et BENJAMIN, F, 1967. The effect of Dymethyl Sulfoxide (DMSO) on antibiotic sensitivity of a group of medically important microorganisms : preliminary. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 141, n° 1, p. 261-272.
- PRESCOTT, JF, 2013. Sulfonamides, Diaminopyrimidines, and Their Combinations. In : GIGUÈRE, S, PRESCOTT, JF et DOWLING, PM (éd.), *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Oxford : John Wiley & Sons. p. 279-294.
- PRIEDKALNS, J et LEISER, R, 2013. Female Reproductive System. EURELL, JA, FRAPPIER, BL, *Dellmann's textbook of veterinary histology*. Sixth edition. Ames, Iowa : Wiley Blackwell
- PURSWELL, BJ, LEY, WB, SRIRANGANATHAN, N et BOWEN, JM, 1989. Aerobic and anaerobic bacterial flora in the postpartum mare. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 9, n° 3, p. 141-144.
- PYCOCK, JF, 1994. Assessment of oxytocin and intrauterine antibiotics on intrauterine fluid and pregnancy rates in the mare. *Proceedings of the 40th annual convention of the American Association of Equine Practitioners*. Vancouver, British Columbia, 7 décembre 1994. p. 19-20.
- PYCOCK, JF et NEWCOMBE, JR, 1996a. Assessment of the effect of three treatments to remove intrauterine fluid on pregnancy rate in the mare. *Veterinary Record*. Vol. 138, p. 320-323.
- PYCOCK, JF et NEWCOMBE, JR, 1996b. The relationship between intraluminal uterine fluid, endometritis, and pregnancy rate in the mare. *Equine practice (USA)*. Vol. 18, p. 19-22.
- REILAS, T, OHMAN, T, MAKELA, O, HUHTINEN, M et KOSKINEN, E, 1997. Intrauterine fluid accumulation in oestrous mares. *Acta Veterinaria Scandinavica*. Vol. 38, p. 69-78.
- RICKETTS, SW, 1997. Treatment of equine endometritis with intrauterine irrigations of ceftiofur sodium: a comparison with mares treated in a similar manner with a mixture of sodium benzylpenicillin, neomycin sulphate, polymixin B sulphate and furaltadone hydrochloride. *Pferdeheilkunde*. Vol. 13, n° 5, p. 486-489.
- RICKETTS, SW et MACKINTOSH, ME, 1986. Role of anaerobic bacteria in equine endometritis. *Journal of reproduction and fertility. Supplement*. Vol. 35, p. 343-351.

- RICKETTS, SW et ALONSO, S, 1991. The effect of age and parity on the development of equine chronic endometrial disease. *Equine veterinary journal*. Vol. 23, n° 3, p. 189–192.
- RICKETTS, SW et TROEDSSON, MHT, 2007. Fertility expectations and management for optimal fertility. SAMPER, JC, PYCOCK, JF, MCKINNON, AO (éd.), *Current therapy in equine reproduction*. St. Louis, Missouri : Saunders Elsevier. p. 53-69.
- RIDDLE, WT, LEBLANC, MM et STROMBERG, AJ, 2007. Relationships between uterine culture, cytology and pregnancy rates in a Thoroughbred practice. *Theriogenology*. Vol. 68, p. 395-402.
- RIGBY, SL, 2001. Mares with Delayed Uterine Clearance Have an Intrinsic Defect in Myometrial Function. *Biology of Reproduction*. Vol. 65, n° 3, p. 740-747.
- RIGBY, S, LOVE, C, CARPENTER, K, VARNER, D et BLANCHARD, T, 1998. Use of prostaglandin E2 to ripen the cervix of the mare prior to induction of parturition. *Theriogenology*. Vol. 50, n° 6, p. 897-904.
- RISCO, AM, REILAS, T, MUILU, L, KARESKOSKI, M et KATILA, T, 2009. Effect of oxytocin and flunixin meglumine on uterine response to insemination in mares. *Theriogenology*. Vol. 72, n° 9, p. 1195-1201.
- RODRIGUEZ, JS, HAN, S, NIELSEN, S, PEARSON, LK, GAY, JM et TIBARY, A, 2012. Consequences of Intrauterine Enrofloxacin Infusion on Mare Endometrium. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 32, n° 2, p. 106-111.
- ROGAN, D, FUMUSO, E, RODRÍGUEZ, E, WADE, J et SÁNCHEZ BRUNI, SF, 2007. Use of a Mycobacterial Cell Wall Extract (MCWE) in Susceptible Mares to Clear Experimentally Induced Endometritis with *Streptococcus zooepidemicus*. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 27, n° 3, p. 112-117.
- ROHRBACH, BW, SHEERIN, PC, CANTRELL, CK, MATTHEWS, PM, STEINER, JV et DODDS, LE, 2007. Effect of adjunctive treatment with intravenously administered *Propionibacterium acnes* on reproductive performance in mares with persistent endometritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 231, n° 1, p. 107-113.
- ROJER, H et AURICH, C, 2010. Treatment of persistent mating-induced endometritis in mares with the non-steroid anti-inflammatory drug vedaprofen. *Reproduction in Domestic Animals = Zuchthygiene*. Vol. 45, n° 6, p. 458-460.
- SAMPER, JC, 2009. Uterine oedema in the mare. *Equine Breeding Management and Artificial Insemination*. St Louis, Missouri : Saunders Elsevier. p. 133-138.
- SCHRAMME, AR, PINTO, CR, DAVIS, JL, WHITACRE, MD et WHISNANT, CS, 2007. Pharmacokinetics of carbetocin, a long-acting oxytocin analogue, following intravenous administration in horses. *Theriogenology*. Vol. 68, n° 3, p. 517-518.
- SHARMA, S et DHALIWAL, GS, 2010. *Escherichia coli* Lipopolysaccharide-Induced Immunomodulation Along With Oxytocin Administration After Mating as a Treatment Protocol for Persistent Endometritis in Mares. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 30, n° 5, p. 259-265.
- SKÖLD, O, 2001. Resistance to trimethoprim and sulfonamides. *Veterinary Research*. Vol. 32, n° 3-4, p. 13.

- SMIT, AM, 2014. *The effects of one single dose of dexamethasone on persistent breeding induced endometritis*. Thèse de Master. Utrecht University. 23 pp.
- SPARKS, TA, KEMP, DT, WOOLEY, RE et GIBBS, PS, 1994. Antimicrobial effect of combinations of EDTA-Tris and amikacin or neomycin on the microorganisms associated with otitis externa in dogs. *Veterinary Research Communications*. Vol. 18, n° 4, p. 241-249.
- SPENSLEY, MS, BAGGOT, JD, WILSON, WD, HIETALA, SK et MIHALYI, JE, 1986. Pharmacokinetics and endometrial tissue concentrations of ticarcillin given to the horse by intravenous and intrauterine routes. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 47, n° 12, p. 2587-2590.
- SQUIRES, EL, BARNES, CK, ROWLEY, HS, MCKINNON, AO, PICKETT, BW et SHIDELER, RK, 1989. Effect of uterine fluid and volume of extender on fertility. *Proceedings of the 35th annual convention of the American Association of Equine Practitioners (USA)*. Boston, Massachussets. 6-8 décembre 1989. p.25-30.
- TRAUB-DARGATZ, JL, SALMAN, MD et VOSS, JL, 1991. Medical problems of adult horses, as ranked by equine practitioners. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 198, n° 10, p. 1745-1747.
- TROEDSSON, MHT, 1997. Therapeutic considerations for mating-induced endometritis. *Pferdeheilkunde*. Vol. 13, n° 5, p. 516-520.
- TROEDSSON, MHT, 1999. Uterine clearance and resistance to persistent endometritis in the mare. *Theriogenology*. Vol. 52, n° 3, p. 461-471.
- TROEDSSON, MHT et LIU, IK, 1991. Uterine clearance of non-antigenic markers (51Cr) in response to a bacterial challenge in mares potentially susceptible and resistant to chronic uterine infections. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*. Vol. 44, p. 283.
- TROEDSSON, MHT et LIU, IK, 1992. Measurement of total volume and protein concentration of intrauterine secretion after intrauterine inoculation of bacteria in mares that were either resistant or susceptible to chronic uterine infection. *American journal of veterinary research*. Vol. 53, n° 9, p. 1641-1644.
- TROEDSSON, MHT et CHRISTENSEN, BW, 2014. Diseases of the reproductive system. SMITH, BP (éd.), *Large Animal Internal Medicine*. 5th edition. St Louis, Missouri : Elsevier Health Sciences. p. 1309-1354.
- TROEDSSON, MHT, LIU, IKM, ALVARENGA, MO, PASCOE, J et THURMOND, M, 1993a. Multiple site electromyography recordings of uterine activity following an intrauterine bacterial challenge in mares susceptible and resistant to chronic uterine infection. *Journal of Reproduction and Fertility*. Vol. 99, n° 2, p. 307-313.
- TROEDSSON, MHT, LIU, IKM et THURMOND, M, 1993b. Function of uterine and blood-derived polymorphonuclear neutrophils in mares susceptible and resistant to chronic uterine infection: phagocytosis and chemotaxis. *Biology of Reproduction*. Vol. 49, n° 3, p. 507-514.
- TROEDSSON, MHT, SCOTT, MA et LIU, IKM, 1995. Comparative treatment of mares susceptible to chronic uterine infection. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 56, n° 4, p. 468-472.

- TROEDSSON, MHT, ABABNEH, MM, OHLGREN, AF, MADILL, S, VETSCHER, N et GREGAS, M, 2001. Effect of perioovulatory prostaglandin F₂ α on pregnancy rates and luteal function in the mare. *Theriogenology*. Vol. 55, n° 9, p. 1891-1899.
- VAN CAMP, SD, PAPICH, MG et WHITACRE, MD, 2000. Administration of ticarcillin in combination with clavulanic acid intravenously and intrauterinely to clinically normal oestrous mares. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 23, n° 6, p. 373-378.
- VANDAELE, H, DAELS, P, PIEPERS, S et LEBLANC, MM, 2008. The effect of post-insemination dexamethasone treatment on pregnancy rates in mares. *Proceedings of The Chronically Infertile Mare Havemeyer Foundation Workshop*. Hilton Head Island, South Carolina. 5-8 Novembre 2008. p. 43-44.
- VANDERWALL, Dirk K et WOODS, Gordon L, 2003. Effect on fertility of uterine lavage performed immediately prior to insemination in mares. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 222, n° 8, p. 1108-1110.
- VOLKMANN, DH, BERTSCHINGER, HJ et SCHULMAN, MI, 1995. The Effect of Prostaglandin E₂ on the Cervices of Dioestrous and Prepartum Mares. *Reproduction in Domestic Animals*. Vol. 30, n° 4, p. 240-244.
- VON REITZENSTEIN, M, CALLAHAN, MA, HANSEN, PJ et LEBLANC, MM, 2002. Aberrations in uterine contractile patterns in mares with delayed uterine clearance after administration of detomidine and oxytocin. *Theriogenology*. Vol. 58, n° 5, p. 887-898.
- WALTER, J, NEUBERG, KP, FAILING, K et WEHREND, A, 2012. Cytological diagnosis of endometritis in the mare: Investigations of sampling techniques and relation to bacteriological results. *Animal Reproduction Science*. Vol. 132, n° 3-4, p. 178-186.
- WATSON, ED, 2000. Post-breeding endometritis in the mare. *Animal Reproduction Science*. Vol. 60-61, p. 221-232.
- WATSON, ED, ALONSO, S, BERROCAL, B, SHEERIN, O, MARCHI, V, ZAVAGLIA, G et NECCHI, D, 2001. Effect of insemination time of frozen semen on incidence of uterine fluid in mares. *Theriogenology*. Vol. 56, n° 1, p. 123-131.
- WEINSTEIN, WL, MOORE, PA, SANCHEZ, S, DIETRICH, UM, WOOLEY, RE et RITCHIE, BW, 2006. In vitro efficacy of a buffered chelating solution as an antimicrobial potentiator for antifungal drugs against fungal pathogens obtained from horses with mycotic keratitis. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 67, n° 4, p. 562-568.
- WINGFIELD DIGBY, NJ et RICKETTS, SW, 1981. Results of concurrent bacteriological and cytological examinations of the endometrium of mares in routine stud farm practice 1978-1981. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*. Vol. 32, p. 181-185.
- WITTE, TS, BERGWERFF, AA, SCHERPENISSE, P, DRILLICH, M et HEUWIESER, W, 2010. Ceftiofur derivatives in serum and endometrial tissue after intramuscular administration in healthy mares. *Theriogenology*. Vol. 74, n° 3, p. 466-472.
- WITTE, TS, MELKUS, E, WALTER, I, SENGE, B, SCHWAB, S, AURICH, C et HEUWIESER, W, 2012. Effects of oral treatment with N-acetylcysteine on the viscosity of intrauterine mucus and endometrial function in estrous mares. *Theriogenology*. Vol. 78, n° 6, p. 1199-1208.

WOLF, CA, MASLCHITZKY, E, GREGORY, RM, JOBIM, MIM et MATTOS, RC, 2012. Effect of corticotherapy on proteomics of endometrial fluid from mares susceptible to persistent postbreeding endometritis. *Theriogenology*. Vol. 77, n° 7, p. 1351-1359.

WOOLEY, RE, BERMAN, AP et SHOTTS, EB, 1979. Antibiotic-tromethamine-EDTA lavage for the treatment of bacterial rhinitis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 175, n° 8, p. 817-818.

WOOLEY, RE, JONES, MS et SHOTTS, EB, 1984. Uptake of antibodies in gram-negative bacteria exposed to EDTA-Tris. *Veterinary Microbiology*. Vol. 10, n° 1, p. 57-70.

ZENT, WW, TROEDSSON, MHT et XUE, JL, 1998. Postbreeding uterine fluid accumulation in a normal population of Thoroughbred mares: a field study. *Proceedings of the 44th convention of the American Association of Equine Practitioners*. Baltimore, Maryland. 9-11 décembre 1998. p. 64-65.

ZINGHER, AC, 1996. Effects of immunostimulation with *Propionibacterium acnes* (EQSTIM®) in mares cytologically positive for endometritis. *Journal of Equine Veterinary Science*. Vol. 16, n° 3, p. 100-103.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, *Sylvie CHASTANT*, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de *CAMPISTRON Marie-Anne* intitulée « *Diagnostic et traitement des endométrites bactériennes chez la jument : Etude des pratiques des vétérinaires équins en France en 2015.* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 19 novembre 2015
Professeure Sylvie CHASTANT
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMIFELIN




Vu :
Le Président du jury :
Professeure Bettina COUDERC



Vu et autorisation de l'impression :
Administrateur Provisoire de
l'Université
Paul Sabatier
Monsieur Amal SAYAH



Administrateur Provisoire


Amal SAYAH

Mlle CAMPISTRON Marie-Anne
a été admis(e) sur concours en : 2010
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 26/07/2014
a validé son année d'approfondissement le : 16/07/2015
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



Toulouse, 2015

NOM : CAMPISTRON

PRENOM : MARIE-ANNE

TITRE : Diagnostic et traitement des endométrites bactériennes chez la jument : étude des pratiques des vétérinaires équins en France en 2015

RESUME : Les endométrites, inflammations de la couche la plus superficielle de la paroi utérine sont à l'origine d'infertilité chez les juments. L'objet de ce travail a été tout d'abord de présenter les différents types d'endométrites et leurs facteurs favorisants, les différents outils diagnostiques permettant de mettre en évidence les phénomènes induits par l'inflammation utérine, ainsi que les différents aspects de la prise en charge thérapeutique. Nous avons abordé tout d'abord les traitements permettant d'améliorer la vidange utérine, puis les traitements anti-infectieux et enfin les traitements adjuvants visant à améliorer les défenses immunitaires locales et à moduler l'inflammation et permettant de limiter l'utilisation des antibiotiques. Nous avons ensuite comparé ces données bibliographiques aux réponses obtenues suite à l'envoi d'un questionnaire interrogeant les vétérinaires équins français sur leurs pratiques au quotidien sur le terrain en termes de diagnostic et de traitement.

MOTS-CLES : endométrites, jument, infertilité, diagnostic, traitement, antibiotiques, cytologie, bactériologie, échographie

TITLE: Diagnosis and treatment of bacterial endometritis in the mare: Overview of veterinarians habits in France in 2015

ABSTRACT: Endometritis are defined as inflammations of the superficial layer of the uterine wall and are known to cause infertility in mares. Our work consisted in reviewing the various types of endometritis and their contributing factors, the diagnostic tools used to reveal the effects of the inflammation of the uterus and then the diverse aspects of endometritis therapeutic management. We first addressed the treatments aiming to improve uterine clearance, then anti-infective treatments and finally all the adjunctive treatments used to enhance uterine immune response and modulate the inflammatory reaction, thus allowing to limit the use of antibiotics. In a second part, we compared this data to information about diagnosis and treatment of endometritis in the field in France. The information was obtained through a survey addressed to equine practitioners asking them about their habits.

KEYWORDS: Endometritis, mare, infertility, diagnosis, treatment, antibiotics, cytology, bacteriology, ultrasound.