

**TROISIÈME PARTIE : APPLICATIONS
CLINIQUES - LA COMPRÉHENSION ET
LA GESTION DE L'ENDOMÉTRITE
CHRONIQUE CHEZ LA JUMENT**

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux mécanismes immuno-pathologiques permettant de comprendre comment une endométrite chronique peut s'installer après une saillie ou une insémination et pourquoi certaines juments sont plus sensibles que d'autres pour cette affection. Nous tenterons également, au vu des données de la littérature, d'expliquer pourquoi les traitements actuels ont été mis en place et quelles peuvent être les pistes de recherche dans ce domaine.

A. DÉFINITIONS

L'endométrite chez la jument est l'une des causes majeures de baisse de la fertilité. Un sondage de 1991 aux Etats-Unis place cette affection au troisième rang des maladies les plus fréquentes chez le cheval adulte [209]. L'endométrite se caractérise par un état inflammatoire de l'utérus, limité à l'endomètre, avec accumulation de liquide en quantité plus ou moins importante selon la cause ou l'animal [224].

Pendant longtemps, les juments ont été classées comme résistantes ou sensibles au développement d'une endométrite selon la durée nécessaire à l'élimination d'une infection utérine ou le résultat de biopsie utérine [224]. Désormais, les endométrites ont été subdivisées en plusieurs catégories, suivant la physiopathologie et l'étiologie. On distingue l'endométrite chronique dégénérative, les maladies transmises sexuellement, l'endométrite post-saillie ou post-insémination et l'endométrite chronique infectieuse [123, 215, 224]. C'est l'endométrite post-saillie qui nous intéressera plus particulièrement dans cette partie. En effet, nous verrons qu'il s'agit avant tout d'un processus physiologique, qui touche donc toutes les juments destinées à la reproduction. De plus, c'est la cause la plus fréquente de troubles de la fertilité chez la jument et celle qui offre le plus de possibilités de recherche en ce qui concerne les vaccins muqueux et l'identification des mécanismes physio-pathologiques incriminés.

L'endométrite dégénérative est un processus dégénératif considéré irréversible, lié à l'âge et à des inflammations répétées de l'utérus [224]. Elle fait suite à une endométrite chronique et se caractérise par une fibrose péri-glandulaire et une infiltration monocytaire et plasmocytaire de l'endomètre [221].

Les endométrites sexuellement transmissibles sont des infections aiguës, transmises au cours d'une saillie avec un étalon porteur de *Taylorella equigenitalis* (agent de la métrite contagieuse équine, maladie à déclaration obligatoire), *Pseudomonas aeruginosa* ou *Klebsiella pneumoniae* [173].

L'endométrite post-saillie est une inflammation liée à la présence de sperme et de spermatozoïdes dans l'utérus, mais aussi de bactéries introduites par la même occasion, malgré toutes les précautions d'hygiène [22]. Un état inflammatoire transitoire est considéré comme physiologique. On parle d'endométrite post-saillie récidivante lorsque la jument est incapable d'éliminer l'inflammation en 24 à 72 heures suivant les auteurs [22, 215, 224]. Ces juments sont considérées comme sensibles à l'endométrite post-saillie.

Une endométrite chronique peut être l'évolution d'une endométrite post-saillie ou résulter d'une contamination de l'appareil génital chez les juments ayant une mauvaise conformation vulvaire ou vaginale [22].

B. LA PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'ENDOMÉTRITE POST-SAILLIE

1) La réponse inflammatoire à l'insémination : une endométrite post-saillie physiologique

a) Le chimiotactisme des spermatozoïdes

Que ce soit lors de monte naturelle ou d'insémination artificielle, chez la jument, le sperme est déposé directement dans l'utérus. La présence des spermatozoïdes, souvent accompagnés de bactéries malgré toutes les précautions hygiéniques prises, conduit à une inflammation de l'utérus. Comme nous l'avons vu, cette inflammation est d'abord caractérisée par un afflux de neutrophiles dans l'utérus. Ceux-ci ont été détectés dès 30 minutes après l'insémination [215]. Il a été montré qu'une insémination parfaitement aseptique de spermatozoïdes dans l'utérus entraîne une réaction inflammatoire similaire à une inoculation bactérienne [109]. Troedsson *et al.* ont montré en 1995 que les spermatozoïdes n'ont pas un effet chimio-attractif direct sur les neutrophiles, mais déclenchent l'activation du complément, dont plusieurs facteurs, notamment C3a et C5a, sont chimiotactiques pour les neutrophiles [218]. Le chimiotactisme des spermatozoïdes envers les neutrophiles *via* l'activation du complément suggère que l'inflammation post-insémination est physiologique, voire nécessaire à l'élimination des spermatozoïdes non féconds et du plasma séminal [215].

b) Le rôle du plasma séminal

Le plasma séminal module la réponse immunitaire dirigée contre les gamètes mâles dans l'utérus. Troedsson *et al.* ont montré en 2000 que le plasma séminal inhibe le chimiotactisme envers les neutrophiles, l'opsonisation des spermatozoïdes et leur phagocytose par les neutrophiles, et l'activité hémolytique du complément *in vitro* [211]. Il a ainsi été observé cliniquement que les juments inséminées en sperme congelé (faible volume de sperme et donc moins de plasma séminal) développent plus facilement une endométrite post-insémination récidivante [215] par rapport aux juments inséminées avec du sperme frais. Le plasma séminal réduirait donc les conséquences inflammatoires de l'insémination et limiterait les risques de développement d'une endométrite. Cependant, dans l'hypothèse où une contamination bactérienne aurait eu lieu lors de l'insémination, la phagocytose de *Streptococcus zooepidemicus*, germe ubiquitaire le plus fréquemment rencontré dans ce cas de figure [224], est également inhibée par le plasma séminal, rendant les juments plus sensibles à une infection utérine persistante [210].

Il a été montré chez l'Homme que le plasma séminal contient de l'IL-8 (facteur de chimiotactisme pour les neutrophiles) et de l'IL-10 (anti-inflammatoire) [66] et stimulent la sécrétion de ces deux cytokines par l'utérus. Le plasma séminal a donc une action mixte sur la réponse immunitaire de l'utérus contre les gamètes. L'action conjuguée de ces deux cytokines permettrait d'abord aux spermatozoïdes de survivre des les voies génitales, puis faciliterait leur élimination et la clairance utérine [78].

2) La persistance de l'inflammation : installation d'une endométrite chronique

Pourquoi certaines juments sont-elles plus susceptibles que d'autres de développer une endométrite chronique après la saillie ou l'insémination ? C'est la question que se sont posé plusieurs auteurs depuis le début des années 1980. De nombreuses études comparent le système immunitaire des juments résistantes et sensibles à l'endométrite post-saillie récidivante.

a) Une clairance utérine inefficace

Nous l'avons vu plus haut, la capacité de l'utérus à se contracter est l'une des défenses innées de l'appareil génital. Les juments susceptibles de développer une endométrite ont des contractions myométriales diminuées et retardées en réponse à l'inflammation par rapport aux juments normales [210]. Elles sont donc moins aptes à éliminer les produits de l'inflammation causée par la présence des spermatozoïdes ou une infection bactérienne de l'utérus. Une étude de 1991 de Troedsson et Liu utilisant un marqueur non-antigénique sur des micro-sphères montre que tandis que les juments résistantes éliminent les micro-sphères en moins de 24 heures, les juments sensibles mettent jusqu'à 96 heures à les éliminer [212]. La $PGF2\alpha$ joue un rôle majeur dans le déclenchement des contractions myométriales. L'injection d'anti-inflammatoire non stéroïdiens pour prévenir la production de $PGF2\alpha$ résulte en une clairance utérine retardée chez des juments normales [224]. De plus, l'injection d'ocytocine, hormone hypophysaire déclenchant, entre autres, les contractions utérines, n'entraîne qu'une faible production de $PGF2\alpha$ chez les juments sensibles par rapport aux juments résistantes à l'endométrite [160].

Ces données amènent les différents auteurs à conclure que la différence de sensibilité entre les deux groupes de juments peut s'expliquer par un défaut en récepteurs à l'ocytocine dans le myomètre (il n'y a pas de différence de concentrations des récepteurs à l'ocytocine dans l'endomètre des deux groupes de juments [39]) ou un dysfonctionnement dans la chaîne de mécanismes post-récepteur. Des études complémentaires sont ici nécessaires.

Une étude de 2005 [2] suggère un rôle du monoxyde d'azote (NO) dans cette clairance utérine déficiente. Cette molécule, produite lors d'inflammation, provoque un relâchement des muscles lisses d'où des contractions inefficaces.

b) L'activité des neutrophiles et l'opsonisation

Comme nous l'avons vu, les neutrophiles sont la population cellulaire la plus impliquée dans la défense de l'utérus contre les infections. C'est pourquoi les auteurs se sont d'abord intéressés à ces cellules.

Il a été montré en 1986 que les neutrophiles collectés dans l'utérus des juments sensibles à l'endométrite chronique ont des capacités migratoires moins bonnes que ceux des juments résistantes [122]. Cependant, il a ensuite été montré en 1993 que ces neutrophiles seuls (donc retirés des sécrétions utérines) sont identiques chez les juments sensibles et résistantes [214]. Par ailleurs, il n'y a pas de défaut de migration des neutrophiles sanguins vers l'utérus chez les juments sensibles [214, 223]. Les neutrophiles utérins des juments sensibles ont des capacités de phagocytose moindres que ceux des juments résistantes [46, 214, 228] mais ils sont parfaitement fonctionnels s'ils sont placés dans un environnement idéal, contenant tous les facteurs nécessaires [214].

Ces résultats ont conduit les différents auteurs à penser que la différence de sensibilité à l'endométrite chronique proviendrait d'une différence d'opsonisation de certains facteurs dans les sécrétions utérines. C'est pourquoi les études comparatives entre juments sensibles et résistantes se sont portées sur l'activité du complément dans les sécrétions utérines et le titre et l'efficacité des immunoglobulines.

Chez les juments sensibles à l'endométrite, l'activité du complément est plus importante, probablement à cause de la présence d'une inflammation chronique [228]. En outre, bien que leur capacité d'opsonisation soit moindre, les titres en anticorps dans les sécrétions utérines sont identiques chez les deux catégories de juments [227].

Les raisons de l'efficacité moindre des neutrophiles utérins dans leur environnement et des Ig ne sont pas connues avec précision. Cependant, l'environnement inflammatoire contient de nombreux facteurs protéolytiques et délétères pour l'endomètre, produits notamment par les neutrophiles (voir plus haut) et au cours de leur apoptose, qui pourraient être responsables de la dégradation des immunoglobulines, qui perdent alors leurs capacités opsonisantes, et du maintien d'un environnement inflammatoire [210].

c) Les autres populations cellulaires

Les travaux de Watson et Thomson en 1996 ont montré que les densités de LT CD4⁺, CD8⁺ et des LB sont augmentées de façon significative chez les juments sensibles à l'endométrite chronique par rapport aux juments normales [230]. Fumuso *et al.* ont aussi montré que les juments sensibles à l'endométrite ont de plus fortes densités de LT dans l'endomètre que les juments résistantes [78].

En ce qui concerne les macrophages, bien que leur activité soit normale chez les juments sensibles [226], l'augmentation de leur nombre est faible en cas d'endométrite [201]. Summerfield et Watson suggèrent alors que la non-augmentation du nombre de macrophages en parallèle avec l'augmentation du nombre de lymphocytes CD4⁺ provoquerait un déficit dans la phagocytose et la présentation d'antigènes [201], expliquant ainsi la sensibilité de certaines juments.

d) Le rôle des cytokines

Ce sont les cytokines et chimiokines qui sont responsables de la communication entre les différents effecteurs de la réponse immunitaire ainsi que de la différenciation et de la multiplication des cellules immunitaires. Fumuso *et al.* se sont intéressés à ces molécules dans l'endomètre des juments résistantes et sensibles au développement d'une endométrite, afin d'essayer de déterminer l'origine de cette sensibilité.

Dans une première étude, trois expériences ont été réalisées : au cours d'un cycle sans insémination, après insémination artificielle et après administration d'un immunomodulateur à l'insémination [76]. L'expression, dans l'endomètre, des ARNm codant pour l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α (3 chimiokines pro-inflammatoires, produites à la fois par les leucocytes et les cellules endométriales) a été quantifiée par PCR en temps-réel. Au cours du cycle sans insémination, les juments sensibles expriment plus d'ARNm pour les trois molécules pendant l'œstrus. Pendant le diœstrus, les quantités d'ARNm codant pour l'IL-1 β et le TNF- α sont significativement plus élevées chez les juments sensibles que chez les juments résistantes (la différence n'est pas significative pour l'IL-6). Aucune variation significative n'est observée entre l'œstrus et le diœstrus chez les juments résistantes. Après insémination, il n'y a pas de différence entre les deux catégories de juments à l'œstrus : on observe l'augmentation de l'expression des ARNm codant pour les 3 molécules étudiées. En effet, l'insémination

entraîne une inflammation physiologique de l'utérus, y compris chez les juments résistantes. Cependant au diœstrus, les quantités d'IL-1 β et de TNF- α sont plus élevées chez les juments sensibles, indiquant que l'inflammation ne régresse pas. Après administration d'extrait de paroi bactérienne de *Mycobacterium phlei*, aucune différence d'induction des cytokines n'est observée entre les deux groupes. Fumuso *et al.* ont montré en 2000 que lorsque les juments sensibles reçoivent cet immunomodulateur lors de l'insémination, le nombre de neutrophiles décroît significativement jusqu'à atteindre des valeurs similaires à celles observées chez les juments résistantes [77]. Cependant, les mécanismes impliqués dans cette réduction de l'infiltration de l'endomètre par les neutrophiles n'ont pas été étudiés.

L'IL-6 a une action pro-inflammatoire au début de la phase inflammatoire et est impliquée dans le recrutement des neutrophiles. Cependant, elle est également responsable de l'apoptose des neutrophiles et de leur phagocytose par les monocytes [104], entraînant la clôture du processus inflammatoire. Chez les juments sensibles à l'endométrite, bien que les ARNm de l'IL-1 et du TNF- α soient produits en plus grande quantité au diœstrus après une insémination, ce n'est pas le cas de l'ARNm de l'IL-6. Cela pourrait être un des facteurs expliquant une mauvaise régulation de l'inflammation chez ces juments [76].

Ces résultats doivent être compris comme une réponse endométriale globale à l'insémination, car l'étude ne permet pas de faire la différence entre un plus grand nombre de cellules sécrétrices de ces cytokines ou une activité sécrétrice par cellule plus importante. De même, on ne peut ici pas savoir quel type cellulaire est responsable de cette plus grande quantité de cytokines produites.

Dans une seconde étude, Fumuso *et al.* se sont intéressés notamment à l'IL-8 et à l'IL-10 [78]. L'IL-8 est une chimiokine produite par les macrophages, les LT activés, les cellules épithéliales et endothéliales et les neutrophiles et joue un rôle clé dans le chimiotactisme et l'activation des neutrophiles (et d'autres populations cellulaires comme les monocytes et les lymphocytes). L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire.

Les juments sensibles à l'endométrite produisent significativement plus d'ARNm codant pour l'IL-8, que ce soit dans les conditions physiologiques ou après une insémination, par rapport aux juments résistantes. En revanche, les taux d'ARNm codant pour l'IL-10 sont plus bas chez les juments sensibles, avant et après insémination.

Les taux élevés d'IL-8 permettent d'expliquer un afflux de neutrophiles plus importants chez les juments sensibles et les taux plus faibles d'IL-10 permettent de comprendre pourquoi l'inflammation persiste, à cause d'un manque de stimulus anti-inflammatoire [78]. De plus, l'IL-10 est un puissant inhibiteur du NO [72]. Les taux faibles d'IL-10 pourrait aboutir à une sécrétion plus importante de NO et donc des contractions utérines retardées et déficientes.

La grande quantité d'IL-8 associée à la faible concentration en IL-10 chez les juments sensibles permettent d'expliquer pourquoi ces animaux développent plus facilement une endométrite persistante après l'insémination. Cependant, les raisons de cette variation de concentration des cytokines entre les deux catégories de juments sont, à ce jour, inconnues.

e) Une réponse humorale spécifique

Il existe une réponse humorale adaptative dirigée contre les antigènes des spermatozoïdes et du plasma séminal. On parle d'anticorps EASA pour anticorps anti-sperme équins. Une étude portant sur des lots de juments préalablement sensibilisées avec des antigènes de spermatozoïdes (n=2) ou de plasma séminal (n=2) par voie sous-cutanée a montré une réponse IgG sérique dirigée contre les antigènes des spermatozoïdes plus importante que celle dirigée contre les antigènes du plasma séminal [157]. Cette étude a permis également de mettre également en évidence dans l'utérus la présence d'IgA et d'IgG dirigés contre les

antigènes des spermatozoïdes et du plasma séminal, mais néanmoins en faible quantité et sans différence significative selon l'origine des antigènes. Une jument a toutefois montré un taux élevé d'IgA anti-spermatozoïdes durant 5 cycles sexuels. Bien que cela n'est pas été étudié ni démontré, il pourrait s'agir là d'une piste permettant d'expliquer une différence de facilité à éliminer une inflammation et de sensibilité à l'endométrite, et en tout cas une différence de fertilité.

f) L'effet de l'âge et de la parité

Des changements dégénératifs de l'endomètre se produisent chez la jument âgée, à cause des gestations répétées, des manipulations obstétricales et des involutions utérines successives [210]. On observe alors l'apparition de diverses lésions histologiques, telles que la formation de kystes endométriaux, une dilatation des glandes endométriales, une infiltration monocytaire, ainsi qu'une fibrose périglandulaire [182]. Ces lésions ont pour conséquence une sensibilité plus grande à l'installation d'une endométrite chronique car elles facilitent l'accumulation de liquide (dilatation des glandes) et réduisent la clairance utérine [210].

C. LES TRAITEMENTS ACTUELS ET LES PISTES DE RECHERCHE

1) La prévention des contaminations ascendantes

Une mauvaise conformation du bas appareil génital est responsable de la contamination de l'utérus par des matières fécales qui tombent dans le vagin. Outre d'évidentes mesures hygiéniques lors de l'insémination artificielle, la solution consiste en une vulvoplastie, pour limiter l'entrée de matière fécale [94]. Cette technique est connue sous le nom de procédure de Caslick.

2) Le rétablissement d'une clairance utérine efficace

a) Le lavage utérin

L'incapacité à éliminer efficacement les sécrétions utérines contenant les produits de l'inflammation et les résidus de l'insémination est un facteur de sensibilité à l'endométrite. C'est pourquoi l'un des traitements de choix de l'endométrite chronique consiste à effectuer des lavages de l'utérus [224]. Ceux-ci peuvent être réalisés à l'aide de chlorure de sodium isotonique ou de Ringer lactate [94]. Le liquide est ensuite récupéré par gravité. Ces lavages sont effectués à titre curatif ou bien préventif, chez les juments connues comme sensibles et donc susceptibles de développer une endométrite. Dans ce cas, ils sont réalisés 6 à 12 heures après la saillie ou l'insémination : les spermatozoïdes ont déjà gagné l'oviducte et cela permet d'assurer que le milieu utérin soit prêt à recevoir le conceptus, une fois les produits de l'inflammation éliminés [216]. Comme les juments concernées ont également des difficultés à éliminer une potentielle infection bactérienne (que ce soit au cours de l'insémination ou à cause d'une mauvaise conformation vulvaire et vaginale), les praticiens ajoutent fréquemment des antibiotiques dans la solution de lavage. Cependant, Troedsson *et al.* ont montré en 1995 qu'un lavage seul, sans antibiotique est aussi efficace pour réduire l'inflammation [216].

b) L'administration d'ecboliques

Les ecboliques sont des médicaments servant à déclencher les contractions utérines. L'administration intraveineuse d'ocytocine à la dose de 2,5 à 10 UI de 4 heures à 24 heures après l'insémination [94] augmente l'activité myométriale de l'utérus dès la première minute, avec un pic de pression intra-utérine obtenu dans les premières 5 à 10 minutes [38]. L'utilisation de PGF₂ α pour stimuler la clairance utérine a également été étudiée. L'administration de PGF₂ α entraîne jusqu'à 5 heures d'augmentation de l'activité myométriale [224], contre une heure pour l'ocytocine. Cependant, l'administration d'ocytocine est plus efficace pour éliminer les sécrétions utérines, comme cela a été montré grâce à l'utilisation de radio-colloïdes [52].

Actuellement, le traitement de choix de l'endométrite post-saillie et de l'endométrite chronique consiste en un lavage de l'utérus avec de grandes quantités de liquide (1 à 2 litres, répétés jusqu'à l'obtention d'un liquide de retour clair) associé à l'injection intra-veineuse de 2,5 à 10 UI d'ocytocine [94].

3) Les pistes de recherche

a) *Utilisation de différents diluants du sperme pour les inséminations*

Nous l'avons vu, le plasma séminal joue un rôle plutôt régulateur dans la réponse inflammatoire provoquée par les spermatozoïdes. Cependant, il n'est pas possible de garder le plasma séminal lors de la confection des paillettes. Une étude de 2008 compare la réponse inflammatoire dans l'utérus (nombre de neutrophiles et expression des cytokines IL-1 β , IL-6 et TNF- α) après inoculation lors de l'œstrus, de différents produits pouvant être utilisés comme milieu de conservation pour les spermatozoïdes [171] : PBS (pour phosphate buffered saline, utilisé comme témoin), plasma séminal, diluant à base de lait écrémé et de jaune d'œuf.

Les 4 produits entraînent une réaction inflammatoire dans l'utérus, y compris le PBS, qui ne peut donc pas être considéré comme un témoin non-irritant. Le jaune d'œuf produit la réaction inflammatoire la plus modérée d'entre les 4 produits, mais le nombre de neutrophiles est toutefois significativement plus important que ce qui était obtenu avant inoculation. On obtient environ 1000 leucocytes par μ L après inoculation de jaune d'œuf contre des valeurs approximativement 4 fois plus élevées pour les 3 autres produits.

Le plasma séminal est connu pour inhiber le chimiotactisme des neutrophiles et la phagocytose des spermatozoïdes par ces cellules, mais il n'est pas exclu qu'il provoque une réponse inflammatoire de la part de l'endomètre, c'est d'ailleurs le cas dans cette étude. L'expression des cytokines pro-inflammatoires après inoculation des 4 produits est plus importante qu'avant le début de l'expérience. Il n'y a cependant pas de différence significative d'expression de ces cytokines entre les 4 produits utilisés.

Le jaune d'œuf contient notamment des androgènes, de la progestérone et des corticostéroïdes qui ont une action anti-inflammatoire et pourraient expliquer cette réponse plus faible [171].

L'identification des molécules contenues dans les diluants de semence modulant la réponse inflammatoire demande des travaux complémentaires, mais ces résultats offrent déjà la preuve que l'utilisation de différents diluants permettrait de réduire l'inflammation post-insémination et donc l'incidence de l'endométrite chronique.

b) *L'utilisation d'immunomodulateurs*

Fumuso *et al.* ont montré que l'ajout d'extrait de paroi cellulaire de *Mycobacterium phlei* au moment de l'insémination réduit l'expression d'IL-8 et stimule la sécrétion d'IL-10 chez les juments sensibles à l'endométrite [78]. Cet antigène, en se fixant sur les récepteurs des cellules immunitaires, déclenche la production de plusieurs cytokines dont l'IL-10. Dans une autre étude, Fumuso *et al.* ont montré que ce même immunomodulateur provoque une baisse de sécrétion d'IL-1 β et d'IL-6 chez les juments sensibles à l'endométrite [76]. Il semble que l'ajout de cet immunomodulateur déclenche une réponse immunitaire qui modifie l'environnement endométrial de ces juments. Le traitement avec cet immunomodulateur aide à restaurer l'homéostasie dans la régulation des mécanismes immunitaires, à travers une forte stimulation de la production d'IL-10 [78].

Une autre étude, parue en 2010 et concernant des juments sensibles à l'endométrite [189], montre qu'un traitement combiné à l'aide d'ocytocine et de LPS d'*Escherichia coli* (aux propriétés immunomodulatrices) après l'insémination permet de réduire significativement le degré d'inflammation dans l'utérus et d'augmenter le taux de gestation à 21 jours, en comparaison avec les juments qui ne reçoivent aucun traitement ou seulement de l'ocytocine.

Des travaux complémentaires sont nécessaires pour comprendre avec précision les mécanismes impliqués, mais cela donne déjà des pistes de traitements préventifs de l'endométrite post-saillie.

c) *Le développement de vaccins ?*

Dans la plupart des cas, la persistance de l'inflammation dans l'utérus n'est pas due à une infection bactérienne. Cependant, une contamination de l'utérus au cours de l'insémination ou lors de la saillie n'est pas impossible. Le germe le plus souvent incriminé dans ce cas est *S. zooepidemicus* [238]. Widders *et al.* ont étudié, en 1995, la réponse immunitaire de juments saines préalablement vaccinées par voie intramusculaire et intra-utérine contre *S. zooepidemicus* inactivé. Les juments ont ensuite été soumises à une contamination par ce germe. Significativement moins de *S. zooepidemicus* sont retrouvés sur les écouvillons cervicaux chez les juments vaccinées et le degré d'inflammation du tractus génital est également réduit de façon significative [238]. Cette réponse immunitaire protectrice contre l'infection est associée à une réponse IgG spécifique dans le sérum et une réponse IgA et IgG dans les sécrétions utérines. De faibles titres en IgG spécifiques sont retrouvés dans les sécrétions utérines des juments non vaccinées, mais il n'y a pas de réponse IgA chez aucune de ces juments. Cette étude montre qu'une vaccination avec un antigène adapté peut permettre de contrôler une infection utérine.

Cependant, les juments utilisées ici sont des juments saines, non sensibles à l'endométrite chronique. Comme la réponse immunitaire muqueuse de l'utérus n'est pas la même entre ces deux catégories d'animaux, on peut supposer que la réponse à la vaccination serait différente. De plus, il semble qu'une vaccination systémique seule ne soit pas suffisante pour induire une protection satisfaisante dans l'utérus [237].

Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour permettre le développement de vaccins muqueux utérins pour lutter contre les endométrites infectieuses. On se souvient que chez l'Homme, des LB induits dans le GALT ou le NALT peuvent migrer ensuite dans l'utérus et le cervix (cf. figure 11 dans la première partie) [28] grâce à l'existence d'un CMIS. De plus l'immunisation intra-nasale dans le but d'obtenir une réponse génitale semble très prometteuse chez l'Homme [143].

Ces données ont été exploitées chez la jument dans la recherche de vaccins intra-nasaux engendrant une réponse génitale contre l'antigène SpZ de *Streptococcus zooepidemicus* [42]. Le vaccin a été administré par voie intra-nasale en utilisant une souche atténuée de *Salmonella Typhimurium* comme vecteur. Cette bactérie est un bon adjuvant des vaccins muqueux car elle est endocytée par les cellules M de l'épithélium recouvrant les follicules lymphoïdes [111, 192]. Les auteurs ont pu mettre en évidence une réponse utérine IgA contre le LPS de *Salmonella Typhimurium* et contre l'antigène SpZ. Une forte réponse IgG sérique est également observée, de même qu'une réponse IgA intra-nasale. Cette réponse semble *a priori* protectrice, mais des travaux complémentaires sont nécessaires : il y avait 1000 fois moins de *S. zooepidemicus* dans l'utérus des juments vaccinées que dans l'utérus des juments du groupe témoin. Cette étude apporte la preuve qu'une vaccination intra-nasale peut stimuler une réponse immunitaire muqueuse dans le tractus génital dans l'espèce équine.

Le développement de vaccins intra-nasaux pour induire une réponse génitale permettrait une vaccination pendant la gestation. De plus, il y a une grande facilité d'administration par rapport à des vaccins intra-utérins, et l'on ne court pas le risque d'introduire des contaminants dans l'utérus, d'autant plus que la manipulation seule de l'appareil génital y provoque une inflammation [240].

[MCours.com](https://www.MCours.com)