

C. LES EFFECTEURS DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE SPÉCIFIQUE DANS L'UTÉRUS DE LA JUMENT

1) Les populations cellulaires spécifiques dans l'appareil génital de la jument

a) Les cellules présentatrices d'antigènes

i. Les cellules dendritiques

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, les cellules dendritiques sont des pivots dans l'organisation de la réponse immunitaire spécifique. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes qui orientent la réponse immunitaire dans une voie ou dans une autre, en fonction de l'environnement cytokinique qu'elles sécrètent.

Dans l'appareil génital de la jument, ces cellules ont été peu étudiées. Elles ont été mises en évidence dans l'endomètre en 1993 par Watson et Dixon [225] dans une étude visant à caractériser l'expression des molécules du CMH de classe II dans l'endomètre. Le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II est exprimé à la surface des cellules capables de présenter des antigènes aux lymphocytes [204]. Les cellules dendritiques ont été observées au sein d'agrégats lymphoïdes dans l'endomètre, mais en quantité très faible. Le fait qu'il n'y ait pas de follicules lymphoïdes organisés dans l'appareil génital de la jument [225] peut expliquer ce faible nombre de cellules dendritiques, car comme nous l'avons vu plus haut, au niveau des surfaces muqueuses, ces cellules sont surtout présentes dans les follicules lymphoïdes.

ii. Les cellules épithéliales

Les cellules de l'épithélium luminal de l'endomètre de la jument expriment les molécules du CMH II [225]. Chez les juments saines, les molécules du CMH II ne sont en revanche pas retrouvées dans l'épithélium glandulaire. Il a été montré chez le rat que les cellules épithéliales exprimant les molécules du CMH II peuvent présenter les antigènes aux lymphocytes T [23]. Chez la jument, cela n'a pas été montré directement, mais l'expression épithéliale du CMH II dans l'endomètre est fréquemment associée à la présence sous-épithéliale d'agrégats lymphoïdes [225]. Compte tenu des similitudes de fonctionnement entre les systèmes muqueux des différentes espèces de mammifères, il est tentant de penser que les cellules épithéliales de l'endomètre, exprimant les marqueurs du CMH II, sont capables de présenter des antigènes aux lymphocytes sous-jacents.

Par ailleurs, l'expression du CMH de classe II par les cellules épithéliales est dépendante du statut sanitaire de la jument. En effet, chez les juments présentant une infection bactérienne de l'utérus, les cellules épithéliales expriment à plus forte concentration les molécules du CMH II et celles-ci sont retrouvées dans l'épithélium glandulaire, d'où elles sont normalement absentes chez les juments saines [225]. L'expression accrue du CMH II par les cellules épithéliales de l'endomètre en cas d'infection avait déjà été prouvée chez la Femme en 1986 [203]. L'interféron γ , une des cytokines exprimée par les lymphocytes Th1 activés, est capable d'induire l'expression de CMH II par les cellules endométriales chez la Femme [204]. Les mécanismes précis ne sont toutefois pas connus à ce jour chez la jument.

b) Les lymphocytes

i. Les lymphocytes B

Chez la jument saine, peu de lymphocytes B sont observés dans l'endomètre, et ils sont absents de l'épithélium, que ce soit luminal ou glandulaire [230]. De même, peu de cellules CD79a⁺ (marqueur des lymphocytes B) ont été retrouvées dans l'oviducte dans une étude de 2006 [31]. Cependant, il a été montré chez l'Homme que certains plasmocytes n'expriment pas le marqueur CD79a [139] et des plasmocytes sécréteurs d'IgG et d'IgA avaient déjà été mis en évidence en 1985 par Widders *et al.* dans l'endomètre et l'oviducte [236].

Une étude de 1996 portant sur les densités des familles de lymphocytes dans l'endomètre a montré que la densité de LB était plus grande dans le *stratum compactum* que dans le *stratum spongiosum* mais cette différence n'était pas significative chez les juments saines [230]. En revanche, en cas d'infection bactérienne chronique de l'utérus, il y avait significativement plus de LB dans le *stratum compactum* que dans le *stratum spongiosum*. En outre, la densité totale de cellule B augmentait significativement en cas d'infection de l'utérus. Les résultats sont exprimés en densité de cellules, graduée sur une échelle allant de 0 à 5. Chez les juments saines, la densité de lymphocytes B dans l'endomètre était d'environ 1, alors que chez les juments avec une endométrite (inflammation de l'endomètre le plus souvent liée à une infection bactérienne), la densité était de 2,8 dans le *stratum compactum* et 2 dans le *stratum spongiosum* [230].

Les LB n'ont pas été identifiés dans les agrégats lymphoïdes de l'endomètre chez les juments saines. Rappelons que dans les autres sites muqueux, les centres germinatifs des follicules lymphoïdes sont principalement constitués de LB. Cependant, les LB étaient présents dans les agrégats lymphoïdes, ainsi que dans l'épithélium, chez les juments présentant une endométrite [230].

Une étude similaire, publiée en 2006, a été menée par Brinsko et Ball et porte sur les densités des différentes population lymphocytaire dans l'oviducte chez des juments saines, inséminées d'une part et non inséminées d'autre part [31]. La médiane des densités de LB par mm² de tissu oviductal va de 0,00 à 0,03 chez les sujets non inséminés et de 0,01 à 0,49 chez les sujets inséminés.

Nous verrons plus loin que ces résultats, regroupés dans le tableau 5, sont faibles par rapport à ceux des lymphocytes T.

ii. Les lymphocytes T

La répartition des LT est différente en fonction des couches histologiques de l'endomètre. Il y a significativement plus de LT CD4⁺ et CD8⁺ dans le *stratum compactum* que dans le *stratum spongiosum* [230]. Cela rejoint les observations faites pour les LB, même si la différence n'est alors pas significative dans l'étude de Watson et Thomson [230].

Toujours dans l'étude de Watson et Thomson de 1996, chez les juments normales, les LT CD4⁺ sont plus nombreux que les LT CD8⁺, mais cette différence n'est significative que dans le *stratum compactum* [230]. Dans les agrégats lymphoïdes présents dans l'endomètre, les CD4⁺ et les CD8⁺ sont en quantité égale. Ces agrégats sont généralement plus grands dans le *stratum spongiosum* et sont à proximité des glandes utérines, ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Cette disposition est stratégique pour la réponse immunitaire et est à mettre en relation avec l'organisation cytologique des follicules lymphoïdes décrite dans la première partie. La proximité avec les systèmes de communication que sont les vaisseaux sanguins et lymphatiques fait que la circulation des lymphocytes est facilitée. Dans l'oviducte, ce sont les LT CD8⁺ qui sont plus nombreux que les LT CD4⁺ [31]. Les auteurs ont également observé des lymphocytes intra-épithéliaux, de phénotype CD4⁺ et CD8⁺, mais en faible quantité.

Les LT ont été mis en évidence dans l’oviducte par Brinsko et Ball [31] où ils sont très supérieurs en nombre aux LB. Les LT CD8⁺ sont significativement plus nombreux que les LT CD4⁺. La médiane des densités de LT CD4⁺ va de 3,08 à 7,00 cellules par mm² de tissu chez les sujets inséminés et de 0,78 à 3,78 chez les juments non inséminées. Quant aux LT CD8⁺, ces valeurs vont de 3,57 à 12,85 chez les sujets inséminés et de 2,44 à 5,66 chez les sujets non inséminés. L’insémination entraîne une inflammation de l’appareil génital, comme nous le développerons dans la troisième partie. De cette étude, il ressort que la somme des cellules CD8⁺ et CD4⁺ est supérieure au nombre de cellules CD3⁺ (marqueur général des lymphocytes T). Les auteurs suggèrent que certaines des cellules CD4⁺ ou CD8⁺ seraient des macrophages, car ceux-ci peuvent exprimer ces deux molécules, comme nous l’avons vu plus haut. Par ailleurs, les auteurs ont identifiés une population cellulaire CD8⁺/CD3⁻, suggérant l’existence de cellules NK (Natural Killer) dans l’oviducte.

Chez les juments présentant une endométrite, il y a significativement plus de LT dans l’endomètre que chez les juments saines. De plus, les agrégats lymphoïdes observés sont de taille augmentés, et contiennent deux fois plus de LT CD4⁺ que de LT CD8⁺ [230] (ces observations ont été faites lors d’infection par des bactéries extracellulaires et les auteurs ne s’avancent pas sur les résultats attendus en cas d’infection virale ou par des bactéries intracellulaires). Par ailleurs, le nombre de LT CD8⁺ intra-épithéliaux augmentent en cas d’endométrite. Ce dernier résultat concorde avec les observations faites chez la vache [51] et la Femme [152], où la plupart des lymphocytes intra-épithéliaux de l’utérus sont de phénotype CD8⁺. Le rôle précis dans la physiologie de la réponse immunitaire muqueuse de ces lymphocytes intra-épithéliaux est à ce jour inconnu, mais Morris *et al.* ont suggéré en 1985 [152] que ceux-ci seraient capables de migrer dans les agrégats lymphoïdes et les nœuds lymphatiques drainant l’appareil génital après une stimulation antigénique pour y amplifier la réponse immunitaire.

Le tableau 5 ci-dessous regroupe les résultats des études portant sur les populations lymphocytaires dans l’endomètre et l’oviducte citées plus haut.

Tableau 5 : Densités cellulaires des différentes familles de lymphocytes dans l’endomètre et l’oviducte de la jument, d’après Watson et Thomson, 1996 [230] et Brinsko et Ball, 2006 [31]

Populations lymphocytaires	Endomètre (densités cellulaires sur une échelle de 0 à 5) [230]		Oviducte (médiane des densités cellulaires par mm ² de tissu) [31]	
	Juments normales	Juments en endométrite	Juments inséminées	Juments non inséminées
Lymphocytes B	De 0,9 à 1,1	De 2,0 à 2,8	De 0,01 à 0,49	De 0,00 à 0,01
Lymphocytes T CD4⁺	De 1,8 à 3,0	De 3,3 à 3,8	De 3,08 à 7,00	0,78 à 3,78
Lymphocytes T CD8⁺	De 1,4 à 2,4	De 2,7 à 3,2	De 3,5 à 12,85	De 2,44 à 5,66

L’épreuve statistique réalisée par les auteurs sur les résultats dans l’oviducte montre que les différences observées dans le nombre de cellules ne sont pas significatives. Cependant, les auteurs rappellent que le statut d’activation de ces lymphocytes peut être différent. Cela nécessite des recherches complémentaires.

2) Les immunoglobulines dans l'appareil génital de la jument

Les 3 classes principales d'immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) ont été mises en évidence dans les sécrétions génitales de la jument [6, 149]. Des plasmocytes producteurs d'IgA, d'IgG et d'IgM ont été identifiés dans le cervix, le vagin, l'utérus et l'oviducte de la jument grâce à des techniques immunocytochimiques [121].

a) *Dans les conditions physiologiques*

Mitchell *et al.* ont comparé en 1982 les concentrations des différentes classes d'Ig dans l'utérus et le sérum [149]. Dans cette étude, les IgA sont les plus représentées. Les résultats, exprimés en pourcentage d'immunoglobulines totales, sont condensés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Comparaison de la composition en immunoglobulines du sérum et des sécrétions utérines, d'après les résultats de Mitchell *et al.*, 1982 [149]

	Utérus	Sérum
IgA	49,0%	5,0%
IgG	31,2%	66,2%
IgG(T)	14,0%	24,4%
IgM	5,7%	4,4%

Le pourcentage d'IgA dans les sécrétions utérines, bien supérieur à celui du sérum, amène les auteurs à penser qu'il y a une sécrétion active d'IgA par l'endomètre [121]. Cela sera démontré plus tard, en 1985 par Widders *et al.* [237].

Les travaux de Widders *et al.* en 1984 [234] quantifient de façon plus précise les immunoglobulines et l'albumine dans les sécrétions de l'oviducte et de l'utérus de la jument. Les résultats seront toutefois non comparables avec ceux de Mitchell, car les IgG(T) ne sont pas comptabilisées à part. Les résultats sont exprimés en mg d'Ig par mg de protéines totales (PT), pour s'affranchir des facteurs de dilution. En effet, la technique de prélèvement dans le tractus génital nécessite d'injecter du liquide puis de le récupérer, introduisant inévitablement une dilution de l'échantillon.

Dans l'oviducte, seules les IgG et l'albumine ont pu être mesurées. Les auteurs obtiennent une concentration relative en IgG de 0,06 mg/mg de PT [234]. Le rapport IgG/albumine étant très proche de celui obtenu dans le sérum, les auteurs en concluent que c'est le sérum qui est la source principale d'Ig locales dans l'oviducte. Ces conclusions sont similaires à celles tirées chez l'Homme [119] et chez la truie [95].

Dans l'utérus, les IgG sont la classe la plus représentée dans cette étude, avec une concentration relative de 0,13 mg/mg de PT. La concentration en IgA est de 0,10 et celle en IgM est de 0,06. Les résultats sont regroupés dans le tableau 7, exprimés en mg d'Ig par mg de PT.

Tableau 7 : Moyennes des concentrations relatives en IgG, IgA et IgM dans l'oviducte et l'utérus en mg d'Ig par mg de protéines totales, d'après Widders *et al.*, 1984 [234]

Type d'Ig (mg d'Ig/mg de PT)	IgG	IgA	IgM
Oviducte	0,06 (SD=0,025 ; n=16)	Non mesurable	Non mesurable
Utérus	0,13 (SD=0,082 ; n=77)	0,10 (SD=0,060 ; n=52)	0,06 (SD=0,046 ; n=49)

*La variabilité entre les résultats est exprimée par la déviation standard (SD), la taille de l'effectif est noté « n ».

Cette étude a également permis de mettre en évidence les IgA sous leur forme sécrétoire S-IgA. En moyenne 60% des IgA sont liées à la pièce sécrétoire dans l'utérus [234]. Les études antérieures à celle présentée, et notamment celle de Mitchell *et al.* citée plus haut [149] pourraient donc avoir sous-estimé la quantité totale d'IgA locales dans l'utérus. Cette mise en évidence de S-IgA dans les sécrétions utérines montre l'existence d'un système immunitaire sécrétoire muqueux génital chez la jument [234].

Dans les sécrétions utérines, le rapport Ig/albumine des 3 classes d'Ig mesurées est significativement supérieur à celui mesuré dans le sérum. Ceci, ajouté à la présence de S-IgA, indique qu'une transsudation passive à partir du sang ne représente qu'une faible part de l'apport en Ig dans les sécrétions utérines. Cependant les résultats de cette étude ne permettent pas de faire la différence entre un transport actif à partir du sang et une production locale d'Ig.

Les résultats des deux études ci-dessus révèlent une différence entre le système immunitaire génital de la jument et celui de l'Homme et de la vache. Dans ces deux dernières espèces, les rapports IgG/albumine dans les sécrétions cervico-vaginales sont très proches de ceux dans le sérum, indiquant que celui-ci est la source principale d'IgG dans les sécrétions génitales [54, 207].

b) Dans des conditions non physiologiques

Toujours dans l'étude de Widders *et al.* [234], les concentrations relatives en IgG et IgA chez les deux juments présentant un pyomètre étaient proches des conditions physiologiques (respectivement 0,16 et 0,07 mg/mg de PT), mais la concentration relative en albumine était très faible, suggérant une réponse de l'utérus majoritairement locale.

Dans cette étude, cinq juments présentaient une endométrite. Chez ces juments, la concentration en IgG et IgA est augmentée de façon significative par rapport aux juments saines. On a 0,29 mg d'IgG / mg de PT et 0,22 mg d'IgA / mg de PT. Ces résultats rejoignent ceux d'Asbury *et al.* en 1980 [6] et Mitchell *et al.* en 1982 [149] qui avaient également obtenu des taux absolus en IgG et IgA plus élevés chez les juments présentant une endométrite.

C'est en 1985 que l'on a obtenu la preuve d'une production locale d'anticorps dans l'appareil génital de la jument. Widders *et al.* ont conduit une série de tests ELISA pour étudier la production d'anticorps après immunisation sous-cutanée, intra-utérine et intra-vaginale de juments contre de l'albumine sérique humaine dinitrophénylée (DNP-HSA) [237]. Les résultats sont exprimés en titre par mg d'IgG pour chaque isotype d'immunoglobulines, pour s'affranchir du facteur de dilution du à la technique de prélèvement.

Grâce à la mise en place d'un protocole d'hyper-immunisation chez l'une des juments, les auteurs ont estimé que seuls 5 à 10 % des IgG utérines et vaginales ont une origine sérique [237]. La production locale d'IgG dans le tractus génital de la jument est donc avérée.

Quelle que soit la voie d'immunisation (sous-cutanée, intra-vaginale ou intra-utérine), aucune réponse humorale n'est détectée dans les sécrétions gastro-intestinales. Chez la jument, les sites muqueux vaginaux et utérins ne semblent donc pas inducteurs pour les sites muqueux gastro-intestinaux [237]. De même, une vaccination par voie systémique, classiquement effectuée en routine, ne semblerait donc pas adaptée si l'on recherche une protection intestinale. Cela est vrai en tout cas pour cet antigène DNP-HSA. De plus, la vaccination contre le DNP-HSA ne provoque pas de réponse IgM ni systémique, ni locale. Les résultats des titres obtenus sont arrondis dans le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8 : Moyennes des titres arrondis en Ac par mg d'IgG dans l'utérus et le vagin (la moyenne est faite pour un effectif de 4 juments), d'après Widders *et al.*, 1985 [237]

Voie d'immunisation	Titres en Ac dans l'utérus		Titres en Ac dans le vagin	
	IgG	IgA	IgG	IgA
Intra-utérine	0,2	12	0,5	6
Intra-vaginale	0,0	0,0	0,1	0,0

La voie vaginale ne provoque pas de réponse IgG ou IgA intra-utérine avec cet antigène. De plus, la voie intra-utérine est plus efficace que la voie intra-vaginale pour induire une réponse intra-vaginale ou intra-utérine, pour les IgG et les IgA. En ce qui concerne la réponse IgA, elle est plus importante dans l'utérus que dans le vagin après vaccination intra-utérine. En revanche, la réponse IgG est plus importante dans le vagin que dans l'utérus, quelle que soit la voie de vaccination. Cependant, compte-tenu du flux des sécrétions génitales de l'utérus vers le vagin, il faut rester prudent dans l'interprétation de ces résultats, car les sécrétions utérines diluent les sécrétions vaginales s'il y a peu d'Ac utérins, mais font monter le titre vaginal s'il y a une production d'Ac importante dans l'utérus.

La réponse IgG n'est pas identique pour chaque sous-classe. Les auteurs ont montré qu'après vaccination intra-utérine, bien que le titre en IgG total et en IgGa et b soient plus élevés dans le vagin, le titre en IgGc est plus élevé dans l'utérus.

Enfin, l'élévation des titres locaux pour toutes les sous-classes d'IgG et les IgA par rapport au sérum constitue l'évidence d'une production locale d'Ig dans le tractus génital de la jument. Seuls les titres en IgG(T) sont plus hauts dans le sérum que dans les sécrétions locales, indiquant un faible rôle local pour cette sous-classe pourtant importante au niveau systémique [237]. Cette étude a permis d'accentuer la particularité du système immunitaire muqueux de l'appareil génital chez la jument par rapport à la Femme [207], la vache [53], la truie [95] et la lapine [131]. En effet, pour ces espèces, bien qu'il y ait une production locale d'immunoglobulines, c'est le système immunitaire systémique qui est la source principale des Ac dans les sécrétions génitales.

D. LE ROLE ET L'ACTION DES HORMONES SEXUELLES

1) Rappel sur la physiologie du cycle sexuel de la jument

La jument est un animal à polyœstrus saisonnier [22], c'est-à-dire qu'elle présente plusieurs cycles œstraux au cours d'une saison de reproduction, s'étalant généralement de la fin de l'hiver à la fin de l'été. Chez la jument, la durée moyenne du cycle œstral est de 21 jours, avec néanmoins une grande variabilité [68]. Il est divisé en deux phases : une phase folliculaire (qui correspond plus ou moins à l'œstrus et une phase lutéale (ou diœstrus) [22].

La première phase a une durée variable de 4 à 7 jours chez la jument. Durant cette phase, des follicules vont croître dans l'ovaire de la Jument, sous l'influence de la FSH (Follicle-Stimulating Hormone) et de la LH (Luteinizing Hormone), deux hormones sécrétées par l'hypophyse. La production de ces deux hormones est sous dépendance de la sécrétion pulsatile de GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) par l'hypothalamus [22]. La FSH intervient plutôt dans le recrutement des follicules tandis que la LH stimule la maturation folliculaire et la sécrétion d'œstrogènes, l'ovulation et la lutéinisation du corps jaune. Le follicule en croissance produit des œstrogènes, responsable du comportement d'œstrus au sens strict (acceptation du mâle). Les œstrogènes exercent un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de LH, mais un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH, de même que l'inhibine, autre hormone produite par le follicule en croissance. Le follicule contient deux types de cellules principales : les cellules thécales et les cellules de la granulosa. Les premières produisent des androgènes grâce à l'action de la LH et les secondes transforment ces hormones androgènes en œstradiol-17 β grâce à l'action de la FSH [68]. Chez la jument, on parle de vague folliculaire pour faire référence au fait que plusieurs follicules croissent en même temps, mais seulement un seul (voire deux) continue sa croissance jusqu'à l'ovulation, alors que les autres régressent et s'atrophient. La jument présente généralement une seule vague folliculaire par cycle et parfois deux, la seconde se développant pendant le diœstrus. L'ovulation marque la fin de la phase folliculaire et le début de la phase lutéale.

La seconde phase du cycle a une durée quasi constante de 14 jours chez la jument. Le follicule dominant a ovulé et se transforme en corps jaune sécréteur de progestérone sous l'action de la LH [22]. La progestérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH par l'hypophyse. L'endomètre de la jument sécrète une prostaglandine PGF2 α en grande quantité entre J13 et J16 après l'ovulation (= J0), ce qui provoque la lyse du corps jaune, entraînant une chute rapide du taux de progestérone dans le sang. Le rétrocontrôle négatif sur la LH est alors levé et une nouvelle vague folliculaire croît.

Les deux figures 23 et 24 ci-dessous extraites du *Manual of Equine Reproduction* par Blanchard *et al.*, 2003 [22] schématisent le cycle œstral et les interactions hormonales entre l'hypothalamus, l'hypophyse et l'appareil génital.

Figure 23 : Concentration plasmatique des hormones intervenant dans le cycle sexuel de la jument au cours des différentes phases de ce cycle, d'après Blanchard *et al.*, 2003 [22]

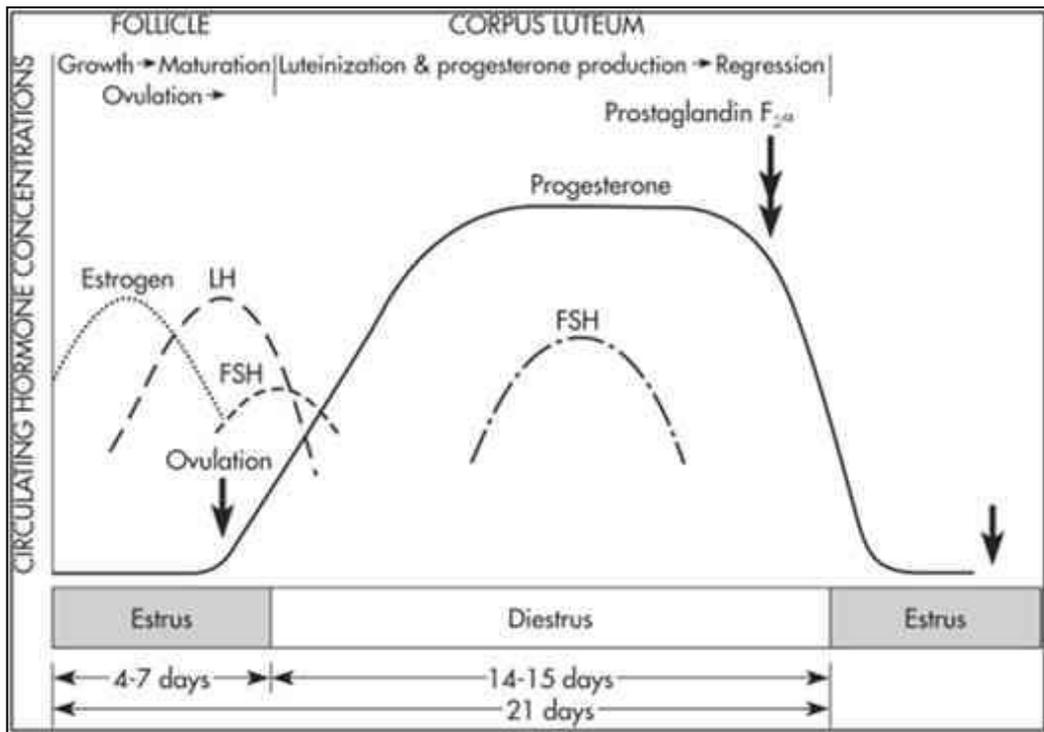
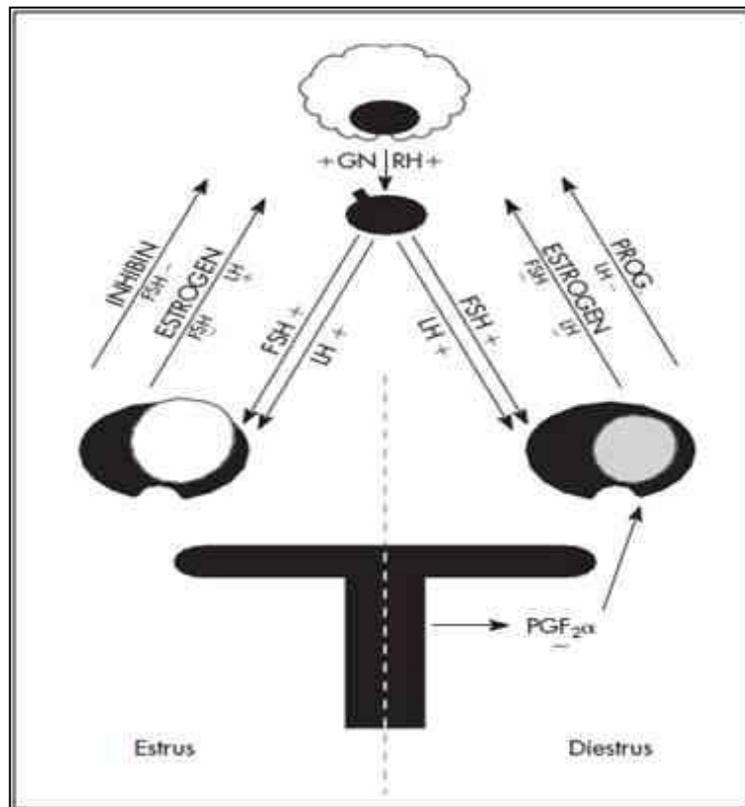


Figure 24 : Schématisation du contrôle de l'activité ovarienne de la jument pendant l'œstrus et le diœstrus, d'après Blanchard *et al.*, 2003 [22]



Suivant le stade du cycle ovarien de la jument, la concentration des hormones stéroïdes dans le plasma sanguin change, et nous allons voir maintenant que cela a une influence sur les défenses immunitaires de l'appareil génital.

2) L'action sur les effecteurs de la réponse immunitaire innée

a) *Les contractions utérines*

La fréquence des pics d'activité électrique ne varie pas suivant le stade du cycle [213] mais la durée moyenne des pics électriques est plus élevée pendant le diœstrus que pendant l'œstrus. De même, la durée totale d'activité électrique est plus élevée pendant le diœstrus. Cependant, l'intensité des pics électriques plus importante pendant l'œstrus et les contractions utérines sont plus synchronisées [213]. Globalement, l'activité électrique et donc contractile de l'utérus est plus importante pendant l'œstrus que pendant le diœstrus. On peut relier ces données à la fonction de reproduction. En effet, l'œstrus correspond à la phase du cycle pendant laquelle la jument est saillie ou inséminée. Les contractions utérines synchronisées permettraient une ascension plus facile du tractus génital pour les spermatozoïdes et une meilleure élimination des fluides inflammatoires, agents pathogènes et matériel étranger qui auraient pu entrer dans l'utérus par le cervix alors ouvert.

b) *Les facteurs humoraux innés*

Il a été montré par Kolm *et al.* en 2006 que la synthèse de lactoferrine augmente de façon importante pendant l'œstrus [108]. En effet, la transcription d'ARNm codant pour la lactoferrine dans l'endomètre est 5500 fois plus importante que pendant le diœstrus. En recoupant ces informations avec des études plus anciennes [3, 9] portant sur l'expression des récepteurs hormonaux à l'œstradiol et à la progestérone, ainsi que grâce à des études similaires chez la souris [36, 114], Kolm *et al.* ont montré que la période où l'expression de lactoferrine dans l'utérus est minimale correspond à la période d'expression maximale des récepteurs à la progestérone sur les cellules endométriales, laissant supposer une régulation de la sécrétion de lactoferrine sous l'influence des hormones ovariennes.

c) *Les granulocytes neutrophiles*

Cette population cellulaire étant la première ligne de défense de l'appareil génital, leur activité et leur nombre suivant le stade du cycle sexuel ont fait l'objet de plusieurs études.

En 1982, Blue *et al.* ont montré que la phagocytose de *Streptococcus zooepidemicus* par les neutrophiles préalablement incubés avec du fluide utérin est significativement plus importante pendant l'œstrus que pendant le diœstrus [25]. Ce résultat est retrouvé par Watson *et al.* en 1987 lors d'une étude portant sur des juments ovariectomisées et soumises à différents traitements hormonaux [229]. La capacité des neutrophiles à tuer les bactéries était significativement plus faible si ceux-ci avaient été incubés avec du liquide utérin provenant des juments traitées à la progestérone par rapport aux juments traitées à l'œstradiol et aux juments du groupe témoin (traitement placebo). Dans cette étude, cela est vrai avant l'inoculation bactérienne, 24 heures après et jusqu'à 144 heures après l'inoculation, où les mesures ont été arrêtées. Chez les juments traitées à la progestérone, environ 50% des bactéries étaient tuées à 0 heure après inoculation contre près de 70 % chez les juments traitées à l'œstradiol. A 144 heures après inoculation, on a 10% de bactéries mortes après

incubation avec du liquide utérin provenant des juments traitées à la progestérone et environ 75% après incubation avec du liquide utérin provenant des juments traitées à l'œstradiol. Ces pourcentages sont un rapport entre le nombre de CFU obtenues dans le fluide utérin et le nombre de CFU dans des tubes témoins.

En ce qui concerne le chimiotactisme et la vitesse de migration des neutrophiles dans l'utérus après inoculation, il n'y a pas de différence significative en fonction du stade du cycle. Blue *et al.* ont montré en 1984 que la distance parcourue par les neutrophiles dans le liquide utérin ne varie pas de façon significative entre l'œstrus et le diœstrus [24]. Il n'y a pas non plus de différence significative dans la vitesse de mobilisation des neutrophiles dans l'utérus les 6 premières heures après inoculation dans l'étude de Watson *et al.* [231]. Cela constitue une différence avec d'autres espèces dont le mouton, où il a été montré que des concentrations plasmatiques élevées en progestérone retardent la mobilisation des neutrophiles [89].

Cependant, dès 24 heures après l'inoculation, les juments traitées à la progestérone ont significativement plus de neutrophiles dans l'utérus que les juments traitées à l'œstradiol et les juments du groupe témoin [229]. Ce nombre important de neutrophiles dans les prélèvements chez les juments traitées à la progestérone est corrélé à une activité bactéricide diminuée des neutrophiles. Dans cette étude, 2 des 4 juments du groupe « progestérone » ont succombé à l'infection utérine.

Globalement, bien qu'il n'y ait pas de différence de vitesse migratoire des neutrophiles, leur capacité à phagocyter et à tuer les bactéries est meilleure quand la concentration plasmatique en progestérone est faible, c'est-à-dire pendant l'œstrus, dans les conditions physiologiques.

3) L'action sur les effecteurs de la réponse immunitaire spécifique

L'étude de Watson et Dixon de 1993 a permis de montrer que, pendant l'œstrus, il y avait une augmentation significative de l'expression du CMH II par l'épithélium luminal et une tendance à l'augmentation dans les couches sous-épithéliales de l'endomètre [225]. Cependant, le nombre de lymphocytes T ne varie pas de façon significative au cours du cycle œstral. D'après les auteurs, l'augmentation de l'expression du CMH II pendant l'œstrus aurait été due à une augmentation du nombre de macrophages et de lymphocytes B ainsi que des cellules épithéliales [225].

En ce qui concerne les immunoglobulines, Asbury *et al.* ont montré en 1980 que les IgA étaient plus concentrées dans les sécrétions génitales pendant l'œstrus [6], et Mitchell *et al.* ont rapporté en 1982 une augmentation de la concentration en IgG pendant le diœstrus [149]. L'étude de Widders *et al.* de 1985 a donné des résultats quelque peu différents. Les quantités d'IgA et d'IgG étaient plus élevées pendant le diœstrus que pendant l'œstrus (bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative pour les IgG) [235]. Le tableau 9 ci-dessous regroupe les concentrations relatives arrondies, exprimées en mg/mg de PT.

Tableau 9 : Moyennes arithmétiques des titres relatifs en immunoglobulines dans l'utérus et le vagin pendant l'œstrus et le diœstrus, en mg/mg de PT, d'après Widders *et al.*, 1985 [235]

	Utérus		Vagin	
	IgG	IgA	IgG	IgA
Œstrus (n = 19)	0,17	0,10	0,21	0,10
Diœstrus (n = 28)	0,18	0,20	0,18	0,11

Cependant, une modification de la concentration en protéines totales dans les sécrétions génitales peut masquer une modification dans les concentrations absolues des immunoglobulines. L'augmentation significative des protéines totales pendant le diœstrus a conduit les auteurs à exprimer les résultats en concentrations absolues, regroupés dans le tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10: Concentrations absolues en immunoglobulines dans l'utérus et le vagin pendant l'œstrus et le diœstrus, en mg/mL, d'après Widders *et al.*, 1985 [235]

	Utérus		Vagin	
	IgG	IgA	IgG	IgA
Œstrus (n=14)	0,2	0,2	0,4	0,3
Diœstrus (n=21)	0,3	0,3	0,5	0,4

La tendance pour les valeurs absolues était la même que pour les concentrations relatives, à savoir une augmentation du taux d'anticorps pendant le diœstrus par rapport à l'œstrus.

Les résultats des différentes études portant sur l'influence du stade du cycle œstral sur la concentration en immunoglobulines dans l'appareil génital trouvés dans la littérature ne sont pas tous en accord. Cela est dû à des techniques de prélèvement et de mesures différentes, ainsi qu'à la difficulté de s'affranchir des facteurs de dilution inhérents aux prélèvements de sécrétions génitales.

La conformation anatomique et l'organisation histologique de l'appareil génital sont les premières lignes de défense et ne sont pas à négliger en cas de troubles de la reproduction. La réponse immunitaire à médiation cellulaire est présente de même qu'une réponse humorale.

On retrouve dans l'appareil génital de la jument l'organisation commune au système immunitaire muqueux. Bien que dépourvu de MALT au sens propre, le tractus génital contient tous les éléments nécessaires à l'induction et la production d'une réponse immunitaire muqueuse locale.

Cependant, nous avons soulevé dans cette partie plusieurs particularités du système immunitaire muqueux génital de la jument par rapport aux autres espèces, notamment la forte production locale d'IgA et d'IgG. L'importance de l'élevage dans la filière économique équine fait que les troubles de la reproduction ont un impact grave. C'est pourquoi nous allons aborder maintenant les applications cliniques de l'étude du système immunitaire muqueux génital de la jument. Pour cela, nous nous focaliserons sur l'endométrite chronique, qui est l'affection la plus souvent rencontrée et dont les conséquences économiques sont importantes [224].