

L'involution utérine et le retard d'involution utérine (RIU) chez la vache Année 2008-2009 Prof. Ch. Hanzen

Table des matières

1.	Objectifs	1
2.	Définitions	2
3.	Modifications associées à l'involution	2
	3.1. Modifications anatomiques	2
	3.2. Modifications histologiques.....	2
	3.2.1. Elimination tissulaire et des lochies	2
	3.1.2.1. Infiltration leucocytaire	3
	3.1.2.2. Vasoconstriction	3
	3.1.2.3. Contractions utérines	3
	3.2.2. Régénérescence tissulaire	3
	3.3. Aspects bactériologiques.....	3
	3.4. Aspects hormonaux.....	4
	3.4.1. Les prostaglandines (PGs)	4
	3.1.4.1. Voie de la cyclo-oxygénase	4
	3.1.4.2. Voie de la lipoxigénase	4
	3.4.2. Autres hormones	4
	3.5. Aspects biochimiques.....	4
4.	Facteurs d'influence de l'involution utérine	5
5.	Pathogénie du retard d'involution utérine (RIU)	5
6.	Traitements	5
7.	Pour en savoir plus	5
8.	Tableaux	6

1. Objectifs

Objectif général

Le chapitre a pour but de définir les 5 aspects anatomique, histologique, biochimique, bactériologique et hormonal que comporte l'involution utérine. Il en précise les facteurs d'influence ainsi que les interactions.

Objectifs spécifiques

Objectifs de connaissance

- Définir l'involution utérine et le retard d'involution utérine
- Enoncer les paramètres cliniques du diagnostic de retard d'involution utérine
- Enoncer deux symptômes identifiables par palpation au cours de la première semaine du post-partum
- Enoncer quelques facteurs de risque du retard d'involution utérine
- Citer les 5 composantes de l'involution utérine
- Définissez les lochies
- Citez les facteurs impliqués dans la pathogénie de l'involution utérine

Objectifs de compréhension

- Commenter le rôle respectif des facteurs impliqués dans le mécanisme de l'involution utérine
- Distinguer les facteurs qui favorisent ou au contraire retardent l'involution utérine
- Expliquer les traitements préventifs potentiels de l'involution

2. Définitions

L'*involution utérine* consiste en une phase de récupération par l'utérus d'un état physiologique compatible avec une nouvelle gestation. C'est tout à la fois un processus dynamique et complexe qui implique diverses modifications anatomiques, histologiques, bactériologiques, immunologiques et biochimiques et concerne tout à la fois l'endomètre, le stroma utérin, le myomètre mais également l'ovaire (les aspects hormonaux liés à ce dernier seront plus spécifiquement envisagés dans le chapitre 6 relatif à l'anoestrus du post-partum).

Le *retard d'involution utérine* n'est pas aisé à définir compte tenu des critères fort différents qu'il est possible de prendre en considération. Aussi pour des raisons cliniques, à savoir qu'en pratique, l'identification de cette pathologie recourra le recours le plus souvent à la palpation manuelle, nous avons jugé le plus commode de ne retenir que des critères anatomiques à savoir le diamètre du col et des cornes. La majorité des données de la littérature considère qu'au bout de 30 jours (voir 3.1.), l'involution anatomique des cornes peut être considérée comme terminée c'est-à-dire que leur diamètre manuellement évalué est inférieur à 5 cm.

Nos recherches personnelles nous ont permis de quantifier la *fréquence du retard d'involution utérine* chez la vache laitière et la vache allaitante sur base d'un examen manuel de 6042 vaches viandeuses (race Blanc Bleu Belge) et de 3690 vaches laitières effectué 20 à 50 jours post-partum (Tableau 1). Il en résulte que 6,5 % des vaches viandeuses et 6,4 % des vaches laitières présentent au-delà du 30^{ème} jour post-partum un diamètre des cornes supérieur ou égal à 5 cm. Ces pourcentages sont respectivement de 23 et 30 % entre le 20^{ème} et le 30^{ème} jour après le vêlage.

3. Modifications associées à l'involution

3.1. Modifications anatomiques

Elles se caractérisent essentiellement par une réduction de la taille de l'utérus, conséquence des effets conjugués des contractions utérines, de la réduction de la taille des cellules myométriales (voir 2.2), de la vasoconstriction et la diminution du débit sanguin vers l'utérus, de l'élimination des lochies et de la résorption de l'œdème tissulaire.

Au lendemain du vêlage, la *corne gestante* se présente comme un sac long d'un mètre environ, d'un diamètre de 40 cm et pesant entre 8 et 10 kgs. Son diamètre se réduit de moitié en 5 jours, son poids en 7 jours et sa longueur en 15 jours (Tableau 2). La régression plus rapide du poids par rapport aux dimensions s'expliquerait par la diminution de la circulation sanguine de l'utérus sous l'effet des contractions utérines particulièrement importantes au cours des 48 voire 72 premières heures après le vêlage. Entre le 4^{ème} et le 9^{ème} jour post-partum, la diminution de la taille de l'utérus est plutôt lente. Elle se poursuit plus rapidement ensuite sous l'effet de l'élimination des lochies. Cette régression est habituellement considérée comme terminée 25 à 40 jours environ après le vêlage. L'utérus pèse à ce moment 900 gr environ et le diamètre de la corne gestante est inférieur à 5 cm. Le délai moyen de 30 jours peut être pris en considération pour diagnostiquer un retard d'involution utérine sur base de la présence au delà de ce délai d'une ou de deux cornes de diamètre supérieur à 5 cm.

Les changements au niveau de la *corne non-gravide* sont généralement moins importants et son involution est plus rapide.

L'involution du *col utérin* se produit plus lentement que celle des cornes utérines et ne sera habituellement terminée qu'entre le 40^{ème} et le 50^{ème} jour du post-partum. Un toucher vaginal permet de constater la fermeture du col en 24 à 48 heures. Après 2 à 3 jours, il devient difficile d'effectuer une exploration utérine par cette voie. Cette observation est à prendre en considération quand il s'agit de mettre en place un traitement intra-utérin tel que le drainage de la cavité utérine.

3.2. Modifications histologiques

Elles comportent un double aspect : élimination des tissus et des liquides d'une part (lochies), et processus de régénérescence tissulaire d'autre part. On se souviendra que la majorité des composants de l'utérus sont résorbés après le vêlage, les lochies ne constituant que la partie minoritaire.

3.2.1. Élimination tissulaire et des lochies

Divers éléments participent à l'élimination des tissus et des liquides au cours de l'involution utérine : l'infiltration leucocytaire responsable de la réaction inflammatoire aiguë puis chronique, la vasoconstriction et les contractions utérines. Les deux premiers phénomènes entraînent une nécrose tissulaire et donc l'élimination des caroncules maternelles tandis que les contractions utérines favorisent l'élimination des *lochies*.

Les *lochies* sont principalement éliminées dans les 48 heures suivant le vêlage (1,5 litre environ). Cette élimination est réduite à 0,5 litre une semaine plus tard et cesse pratiquement à la fin de la deuxième semaine. Elles sont rarement observées après le 20^{ème} jour post-partum et témoignent le cas échéant de la présence d'une infection utérine. Cette élimination des lochies contribue aussi à la décontamination de la cavité utérine. La plupart des primipares éliminent de faibles quantités de lochies (50 ml environ), la quantité restante étant résorbée par l'utérus. Chez les multipares, la quantité est plus importante et comprise entre 800 et 2000 ml. Entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour post-partum, les lochies se présentent sous la forme d'écoulements jaunes-bruns à rouges. Ils sont principalement constitués de liquides placentaires, de sang, de débris tissulaires, de bactéries et

de liquides provenant d'une exsudation endométriale. Le sang provient des hémorragies capillaires aux endroits de nécrose des caroncules. Vers le 10^{ème} à 14^{ème} jour après le vêlage, les écoulements prennent une coloration plus rougeâtre conséquence de l'augmentation de sang résultant des hémorragies capillaires aux endroits de détachement cotylédonnaire. Par la suite, les écoulements vulvaires deviennent plus muqueux.

3.1.2.1. Infiltration leucocytaire

L'activité phagocytaire intra-caronculaire augmente avant la parturition. Deux à trois jours après la parturition, la majorité des cryptes maternelles est envahie par de nombreux leucocytes (neutrophiles, plasmocytes et lymphocytes) qui avec la vasoconstriction vont participer à la nécrose de la masse caronculaire. Ainsi, chez les vaches normales, le nombre de neutrophiles augmente au cours des 10 à 15 derniers jours de la gestation et diminue ensuite au cours des 7 premiers jours du post-partum. Leur activité phagocytaire augmente avant la parturition, diminue brusquement au moment du vêlage puis augmente au cours des 14 premiers jours suivant le vêlage .

Vers le 10^{ème} jour du postpartum, la couche nécrotique est envahie par des macrophages et des fibroblastes qui vont participer à la réorganisation tissulaire . La dissolution et l'élimination des masses caronculaires sont terminées vers le 12^{ème} jour, laissant à nu la surface avec des vaisseaux sanguins s'ouvrant dans la lumière utérine. La régression des caroncules est parallèle à celle de l'utérus. Elles ont une longueur, largeur et épaisseur respectivement égale à 45, 36, 13 et 13, 11 et 4 mm au 7^{ème} et 21^{ème} jour suivant le vêlage. Les vaisseaux sanguins qui irriguaient les caroncules s'hyalinisent et disparaissent entre le 10^{ème} et le 30^{ème} jour après le vêlage.

Entre le 14^{ème} et le 21^{ème} jour du post-partum, les leucocytes continuent à migrer dans la lumière utérine et participent ce faisant à la résorption phagocytaire de la surface endométriale

3.1.2.2. Vasoconstriction

Dès le premier jour du post-partum, une importante vasoconstriction est observée au niveau des petites et moyennes artères dans et à la base du caroncule, jouant ce faisant un rôle important dans le processus de nécrose des caroncules qui s'achève vers le 5^{ème} jour du post-partum. Vers le 12^{ème} voire 15^{ème} jour du postpartum, les artérioles de la couche superficielle de l'endomètre sont éliminées par hyalinisation. Par contre, le lit vasculaire à la base de chaque caroncule se maintient pendant plusieurs semaines.

3.1.2.3. Contractions utérines

Au cours des 48 voire 72 premières heures du post-partum, l'utérus présente des contractions intenses toutes les 3 à 4 minutes. Elles contribuent à donner à l'utérus un aspect plissé en tôle ondulée aisément identifiable par palpation manuelle. Ces contractions s'accompagnent d'une réduction de la longueur des cellules myométriales qui passent de 750 microns à 400 microns le premier jour à 200 microns le second jour. Les contractions contribuent à l'élimination des lochies présentes dans les deux cornes utérines d'autant que le col utérin demeure relâché pendant environ 36 heures. La redistribution du sang vers la mamelle favorise également une diminution du débit du sang au niveau de l'utérus. Entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour du post-partum, les contractions utérines deviennent moins intenses mais plus fréquentes. Entre le 4^{ème} et le 9^{ème} jour post-partum, les contractions utérines deviennent tout à fait irrégulières. Entre le 10^{ème} et le 15^{ème} jour, le tonus utérin s'accroît sous l'effet notamment de la réapparition d'une croissance folliculaire. Cette augmentation de tonicité favorise l'expulsion du reste des lochies par le col à nouveau partiellement dilaté.

3.2.2. Régénérescence tissulaire

Elle se manifeste sitôt après la parturition, par l'apparition de nouvelles cellules épithéliales. Vers le 10^{ème} jour du post-partum, l'épithélium recouvre entièrement la zone inter-caronculaire mais est interrompu aux abords des caroncules par leur processus de nécrose. Les caroncules ne seront recouvertes en l'absence d'infection utérine par un nouvel épithélium qu'entre le 25^{ème} et le 30^{ème} jour du post-partum. Au niveau myométrial, les cellules retrouvent leur taille prégravidique un mois environ après le vêlage.

3.3. Aspects bactériologiques

L'accouchement et l'involution utérine évoluent rarement dans des conditions aseptiques. On observe en effet souvent, une croissance bactérienne spontanée parfois massive favorisée par la présence des lochies. Progressivement cependant, se met en place un processus de décontamination. Ainsi, il a été démontré que au cours des 15 premiers jours du post-partum, entre les jours 16 et 30, 31 et 45 et 45 et 60 , respectivement 93, 78, 50 et 9 % des utéri sont infectés .

La flore bactérienne intra-utérine se compose de germes saprophytes et pathogènes, gram+ et gram-, aérobiques ou anaérobiques. Ces germes proviennent essentiellement de la région périnéale dont les sphincters sont relâchés pendant la parturition. L'utérus possède des mécanismes de défense au nombre desquels on compte les contractions utérines et les sécrétions qui renferment des facteurs anti-bactériens. Ces aspects seront davantage développés dans le chapitre 13 consacrés aux endométrites.

3.4. Aspects hormonaux

3.4.1. Les prostaglandines (PGs)

Divers métabolites de l'acide arachidonique ont été impliqués directement ou indirectement dans le processus de l'involution utérine. Les uns sont synthétisés par à partir de la voie de la cyclo-oxygénase (PGF2 α et PGE2), les autres à partir de la voie de la lipoxygénase (LTB4, HETE, HPETE). Les tissus caronculeux synthétisent davantage de PGs que l'endomètre intercaronculeux ou que le myomètre .

3.1.4.1. Voie de la cyclo-oxygénase

La concentration de la *prostaglandine F2alpha (PGF2a)* déterminée par celle de son métabolite principal le PGFM (Prostaglandin F métabolite) augmente considérablement avant le vêlage et est ce faisant largement impliquée dans son déterminisme . Elle diminue ensuite régulièrement jusqu'aux environs du 20^{ème} jour postpartum , cette diminution étant corrélée chez les vaches normales avec la vitesse d'involution utérine) , celle-ci semblant donc sans pour autant la rendre indispensable associée à une synthèse massive de prostaglandines de type F. Il est intéressant d'observer que l'involution utérine est d'autant plus rapide que la synthèse de prostaglandines est prolongée. Cette observation se trouve confirmée par le fait que l'administration répétée de PGF2a (25 mg par jour de J3 à J13) raccourcit chez des vaches normales, le temps nécessaire à l'obtention d'une involution utérine). Cependant, l'administration de flunixin au cours des 10 premiers jours du postpartum n'influence en rien la vitesse de l'involution utérine malgré la réduction de la concentration en PGFM dont elle s'accompagne (Guilbault et al. 1987, Thun et al. 1993, Odensvik et Frederikson 1993).

L'utérus synthétise également au cours du post-partum des *prostaglandines de type E (PGE)*). On en connaît les effets différents voire opposés à ceux des prostaglandines de type F sur la phagocytose, la perméabilité vasculaire et l'activité inflammatoire . La PGE2 entraîne une suppression ou une diminution de l'activité phagocytaire tandis que la PGF2a est le plus souvent sans effet . La perméabilité vasculaire est augmentée par la PGE2 mais diminuée par la PGF2a du fait de son action vasoconstrictrice. La PGE2 inhibe tandis que la PGF2a stimule l'activité myométriale . Leur administration intra-utérine chez la vache au cours de la deuxième semaine du post-partum en retarde l'involution utérine, effet imputé à leurs effets myorelaxant et immunosuppresseur . Ce dernier effet se traduirait par la persistance voire l'aggravation de l'infection utérine éventuellement présente. Le degré d'involution utérine semble donc dépendre d'un rapport PGF/PGE maximal influencé par des facteurs dont la nature exacte reste à préciser.

3.1.4.2. Voie de la lipoxygénase

Le tissu caronculeux est également capable de synthétiser à partir de l'acide arachidonique mais via la chaîne de la lipoxygénase des acides hydroxy et hydroperoxyeicosatétraénoïques (HETE/HPETE) et le leucotriène (LTB4). Cette synthèse est surtout observée le lendemain du vêlage et se poursuit jusqu'au 21^{ème} jour postpartum. Elle est deux fois plus importante chez les vaches normales que chez celles présentant une rétention placentaire . Ces métabolites et en particulier le LTB4 présentent diverses propriétés. Le leucotriène est doté d'une activité leucotactique très puissante favorisant le passage des leucocytes de la circulation sanguine vers l'endomètre utérin , ce qui expliquerait l'infiltration neutrophilique beaucoup plus importante dans les jours qui suivent le vêlage que trois semaines plus tard. Il favorise également la libération de substances lipidiques ou protéiques à pouvoir leucotactique . Il augmenterait également la capacité phagocytaire des neutrophiles. Il stimulerait également la synthèse et l'activité des cytokines élaborées par les lymphocytes et les monocytes. Par contre, il ne joue aucun rôle sur le recrutement des lymphocytes comme le démontre le fait que l'infiltration lymphocytaire n'augmente qu'au cours de la deuxième et troisième semaine du postpartum (Archibald et al. J.Reprod.Fert., 1972,29,133-136).

3.4.2. Autres hormones

L'involution s'accompagne également d'importantes modifications des hormones de l'axe ovario-hypothalamo-hypophysaire. Celles-ci sont envisagées dans le chapitre 6 consacré à l'anoestrus du post-partum.

3.5. Aspects biochimiques

L'utérus est particulièrement riche en *collagène*. Le collagène est un polypeptide dont un tiers des acides aminés est représenté par la glycine et un quart par la proline mais surtout l'hydroxyproline. Produit par les fibroblastes, les molécules de collagène deviennent insolubles après l'hydroxylation de la proline incorporée. Leur catabolisme enzymatique les rend à nouveau solubles. La détermination de ces deux fractions dans des prélèvements utérins obtenus par biopsie permet de suivre la qualité de l'involution utérine. Le collagène dégradé se trouve éliminé dans l'urine sous forme d'hydroxyproline. La perte tissulaire se trouve également reflétée par l'augmentation plasmatique de la glycine au cours de la première semaine du post-partum.

Pendant la gestation, il existe un parallélisme entre l'augmentation du poids frais de l'utérus et l'augmentation de la quantité du collagène mais cette augmentation du collagène est proportionnellement inférieure à celle du poids frais de l'utérus. Après l'accouchement, le processus de solubilisation du collagène ne commence que 12 à 24 heures plus tard pour le collagène utérin et 24 à 48 heures plus tard pour le collagène cervical. Ce processus impliquerait une collagénase macrophagique.

4. Facteurs d'influence de l'involution utérine

Divers facteurs sont susceptibles de modifier le délai normal d'involution utérine. Ainsi en est-il du numéro de lactation, de la saison, du niveau de production laitière au cours des premières semaines du post-partum, de l'infiltration graisseuse du foie, de la métrite ou encore d'autres pathologies telles que la fièvre vitulaire, l'acétonémie, le déplacement de la caillette ou l'accouchement dystocique.

Nos recherches personnelles nous ont amené à confirmer l'augmentation du risque de RIU avec le numéro de lactation et avec la manifestation d'une métrite par l'animal au cours de la période précédant le contrôle d'involution utérine.

5. Pathogénie du retard d'involution utérine (RIU)

Le processus de l'involution utérine est complexe. La pathogénie de son retard est encore loin d'être complètement élucidé. Elle entretient des relations étroites avec celle de l'infection utérine. On peut même se laisser aller à considérer que l'involution utérine serait un processus inflammatoire « physiologique » et l'endométrite voire le retard d'involution utérine un processus inflammatoire « pathologique ». Nous présenterons une synthèse de la pathogénie du RIU. Ses aspects plus spécifiques seront envisagés dans le cadre du chapitre 18 consacré aux infections utérines.

La qualité et le délai d'obtention d'une involution utérine normale résulte de la mise en jeu de 3 groupes de facteurs : le premier de nature hormonale comprend les œstrogènes, la progestérone, l'ocytocine et les prostaglandines essentiellement la PGF 2α , la PGE 2 et le LTB 4 . Le second groupe est de nature cellulaire et comprend les lymphocytes d'une part et les neutrophiles d'autre part. Les premiers sont largement impliqués dans les mécanismes de défense immunitaire et les seconds dans la phagocytose. Le troisième groupe rassemble les bactéries aérobiques d'une part (E.Coli et A.Pyogenes) et les bactéries anaérobiques (Fusobactérium et Bactéroides).

Ces divers facteurs peuvent aussi en fonction de leur *type d'action* se répartir en deux groupes, le premier comprenant ceux exerçant une action favorable sur le maintien d'un état immunitaire optimal: œstrogènes, ocytocine, PGF, LTB 4 , lymphocytes et neutrophiles et le second rassemblant ceux qui au contraire retardent le processus normal de l'involution utérine: progestérone, PGE, germes aérobiques et anaérobiques. Les prostaglandines et en particulier les rapports de concentration PGF/PGE et LTB 4 /PGE apparaissent être au *centre du mécanisme de l'involution utérine*. Leurs concentrations dépendent en effet du climat hormonal (progestérone vs œstrogènes) mais aussi du degré et de la nature de la contamination bactérienne. En retour elles sont largement impliquées dans la stimulation myométriale et les mécanismes de défense cellulaire

6. Traitements

Quelques *recommandations thérapeutiques* présentes ou futures peuvent être dégagées de la pathogénie présentée. Elles doivent s'adresser prioritairement aux animaux qui pour diverses raisons cliniques (troubles métaboliques, état corporel...) ou zootechniques (hygiène du vêlage, pression d'infection de l'environnement...) présentent un risque accru de développer une infection utérine et/ou un retard d'involution.

Compte tenu de l'importance de la composante cellulaire dans les mécanismes de défense de l'utérus après le vêlage et de l'influence négative que peuvent exercer à leur encontre des solutions d'antibiotiques ou d'antiseptiques en instillation locale, il semble que l'utilisation préventive de ce type de traitement doive être évité et son utilisation curative réservée aux cas les plus graves.

Les traitements hormonaux consisteraient en l'administration de PGF 2α , de leurs facteurs de stimulation (esters d'œstradiol) ou encore de GnRH. Force est de reconnaître qu'à l'heure actuelle, l'effet de l'administration de PGF 2 au cours de la période pré-ovulatoire c'est-à-dire en l'absence de corps jaune demeure fort spéculative et, surtout si elle est pratiquée de manière systématique, fort onéreux. L'administration bijournalière de PGF $2a$ durant 10 jours, serait de nature à accélérer l'involution utérine évaluée par palpation manuelle de l'utérus (Lindell et Kindal 1983). Semblable effet a été observé après traitement journalier au moyen de 1 mg de fenprostalène entre les jours 7 et 10 de vaches ayant présenté un accouchement dystocique et une rétention placentaire (Nakao et al. 1997). L'administration d'une GnRH, une fois rétablie la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophysaire J10-J15 chez la vache laitière en association avec une PGF $2a$ une semaine plus tard peut s'envisager.

A terme, il faudrait pouvoir disposer d'agents pharmacologiques capables également de stimuler la synthèse sélective ou non de PGF 2α et de LTB 4 voire d'inhiber celle de PGE 2 .

7. Pour en savoir plus

- Slama H. Prostaglandines, leucotriènes et subinvolution utérine chez la vache. Rec.Méd.vét., 1996,173,369-381.
- Gier HT, Marion GB. Uterus of the cow after parturition. Involutional changes. Am.J.Vet.Res., 1968,29,1-23.
- Lewis GS, Seals RC, Wulster-Radcliffe M Role of prostaglandins in regulating uterine immune function and susceptibility to post-partum uterine functions. Proceedings Société Française de Buatrie: Le nouveau Peripartum. Paris 1998,188-199.

8. Tableaux

Tableau 1 : Fréquence du retard d'involution utérine chez la vache laitière (L) et viandeuse (V) en fonction du stade du post-partum (Hanzen 1995).

	21-30	31-40	41-50	Total	P
V % (n)	23,1 (2,069)	9,9 (2,198)	8,2 (1,775)	13,9 (6,042)	<0,0001
L % (n)	30,8 (1,301)	14,9 (1,377)	9,6 (1,012)	18,7 (3,690)	<0,0001

Tableau 2 : Régression anatomique de l'utérus après le vêlage (Gier et Marion 1968)

Jours PP	Longueur (cm)	Diamètre (cm)	Poids (kgs)
1	100	40	10
3	90	30	8
9	45	8	4
14	35	5	1,5
25	25	3.5	0,8