

Par Liudmila Taranova, Mizanur Rahman Sharker, Anthony Estienne
et Guillaume St-Jean, Centre de recherche en reproduction et fertilité,
Faculté de médecine vétérinaire, Université de Montréal

Une compréhension renouvelée de la physiologie et des pathologies de l'utérus bovin

Chez les vaches laitières, la période post-partum est associée à un ensemble complexe de défis physiologiques qui influencent fortement leurs performances reproductives. La mise-bas expose l'utérus à des traumatismes, au décollement placentaire et même à des contaminations microbiennes. Cela induit aussi des stress métaboliques et une immunosuppression transitoire les rendant plus susceptibles de contracter des maladies. En parallèle, la transition entre la gestation et la lactation plonge l'animal dans un état de bilan énergétique négatif sévère, caractérisé par une mobilisation intense des réserves corporelles pour la production de lait. **L'ensemble de ces perturbations conditionne directement l'efficacité de la réparation de l'utérus et la reprise normale du cycle œstral, indispensables à la fertilité [1].**

Après le vêlage, l'involution utérine se produit afin de restaurer l'utérus et de le rendre apte à soutenir une nouvelle gestation dans un délai de 6 à 8 semaines. Ce processus finement régulé comprend des modifications très variées, notamment des contractions utérines, une atrophie des muscles utérins et une régénération de l'endomètre. En à peine 10 à 14 jours après la gestation, il y a une diminution drastique du volume de l'utérus, qui par la suite se poursuit jusqu'à 45 jours post-partum pour permettre la reprise normale du cycle reproducteur et la préparation de l'utérus pour une nouvelle gestation [2, 3].

Pour qu'une implantation embryonnaire réussisse lors du premier cycle œstral post-vêlage — débutant idéalement dans les 30 premiers jours suivant le vêlage — **l'endomètre doit avoir atteint une récupération structurelle et fonctionnelle complète** (Figure 1) lui permettant ainsi de répondre adéquatement aux œstrogènes et à la progestérone. Ces hormones orchestrent les adaptations de l'utérus et régulent l'expression de gènes essentiels à la réceptivité utérine, tels que le facteur inhibiteur de la leucémie (LIF), les intégrines et les pinopodes endométriaux [2]. De façon très résumée, disons que les intégrines et les pinopodes sont deux éléments clés de la réceptivité utérine, permettant à cet organe d'accueillir et d'accepter un embryon lors de l'implantation. Ils sont localisés à la surface des cellules situées à l'intérieur de l'utérus durant une période clé pour l'implantation de l'embryon, et leur présence est régulée par l'œstradiol et la progestérone. Néanmoins, durant cette période, **des maladies peuvent affecter la réceptivité de l'utérus.**

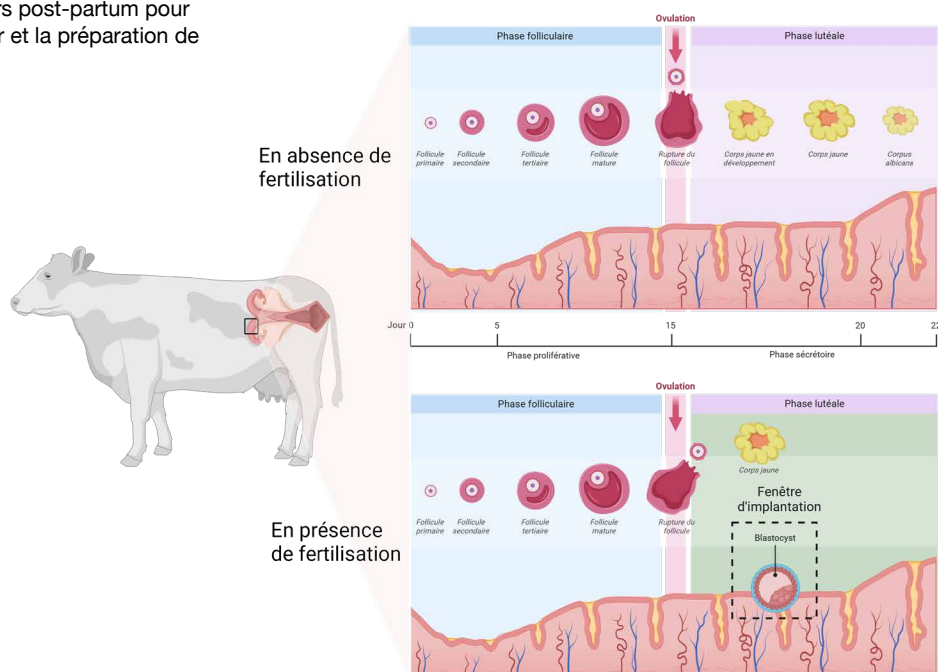


Figure 1 : Évolution cyclique de l'endomètre bovin au cours du cycle œstral et la fenêtre d'implantation.

L'endométrite sous-clinique (ESC) est l'une de ces maladies. Contrairement à la métrite, que plusieurs reconnaissent par la présence de pus dans les sécrétions utérines, la condition sous-clinique semble initialement asymptomatique. Elle peut toutefois entraîner une détérioration des performances reproductives à long terme. Elle est définie par un taux élevé de neutrophiles polymorphonucléaires (PMN) à la cytologie, soit la présence de cellules inflammatoires dans la muqueuse de l'utérus, sans résulter en la présence de pus visibles dans les sécrétions utérines et vaginales. La cause exacte de cette maladie demeure incertaine. On croit qu'il pourrait s'agir d'un dysfonctionnement métabolique et inflammatoire qui altère le système immunitaire et compromet la capacité des cellules inflammatoires dans l'utérus à entrer en apoptose ou à se retirer une fois qu'elles ne sont plus nécessaires suite à la parturition et à la période post-partum.

L'endomètre agit à la fois comme un capteur biologique qui adapte sa physiologie en réponse à la présence d'un embryon, et comme première ligne de défense contre les agents pathogènes. **Cela nécessite l'établissement d'un équilibre précis** entre ce qu'on appelle la tolérance immunitaire (soit la limite à laquelle le corps est prêt à tolérer la présence de certains antigènes avant de les considérer anormaux et les attaquer) et la protection inflammatoire.

En période post-partum, les neutrophiles constituent la première ligne de défense immunitaire de l'utérus et jouent un rôle central dans l'équilibre délicat entre l'inflammation physiologique protectrice et l'inflammation anormale. Dès les premières heures suivant le vêlage, une infiltration massive de neutrophiles dans la lumière utérine est observée en réponse à la contamination bactérienne quasi inévitable qui accompagne la parturition. **Cette réponse inflammatoire dite aiguë est essentielle et nécessaire** : elle assure l'élimination des agents pathogènes, la phagocytose des débris cellulaires et la résolution de l'inflammation, créant ainsi les conditions favorables à la régénération tissulaire et à l'involution utérine.

Cependant, **la fonction des neutrophiles en période post-partum est profondément influencée par l'état métabolique et immunitaire de l'animal**. Chez les vaches laitières à haute production, le bilan énergétique négatif sévère qui caractérise les premières semaines post-partum entraîne une altération significative des capacités fonctionnelles des neutrophiles, se manifestant par une réduction de leur activité phagocytaire, une diminution de leur capacité oxydative et une altération de leur migration vers les sites d'infection.

Lorsque la résolution de l'inflammation aiguë est retardée ou insuffisante, cela contribue au maintien d'un état inflammatoire chronique. Ce passage d'une inflammation aiguë résolutive à une inflammation chronique délétère est au cœur de la pathogenèse des endométrites sous-cliniques.

La transition entre ces deux états — inflammation physiologique réparatrice et inflammation pathologique destructrice — **dépend de l'équilibre entre les médiateurs pro-inflammatoires, notamment les interleukines**. Les cellules de l'endomètre participent activement à cette régulation en modulant le recrutement, l'activation et l'apoptose des neutrophiles via la sécrétion de différentes molécules, telles que les chimiokines et les cytokines. Une dérégulation dans la sécrétion de ces molécules compromet non seulement la résolution de l'inflammation, mais également les processus de prolifération et de différenciation endométriale indispensables à la restauration d'une réceptivité utérine optimale [2].

C'est dans ces nouvelles thématiques, à l'échelle moléculaire, que des recherches ont lieu afin de mieux comprendre les causes de la maladie, afin d'essayer de **trouver de nouvelles approches thérapeutiques**. Les chercheurs, par des techniques visant à mieux comprendre les réponses cellulaires et les interactions moléculaires, étudient diverses voies de signalisation cellulaires (soit la manière dont les cellules interagissent entre elles et avec leur environnement et les molécules pour bien fonctionner) pour déterminer quelles voies sont potentiellement impliquées dans la maladie.

A titre d'exemple, notre laboratoire s'intéresse beaucoup à **la voie de signalisation Hippo**. Découverte initialement chez la drosophile (mouche à fruit) il y a environ 30 ans, la voie de signalisation Hippo est aujourd'hui reconnue comme un régulateur central de la taille des organes, de la prolifération cellulaire et de l'homéostasie tissulaire. Parmi les voies susceptibles d'être impliquées dans ce processus, la voie Hippo apparaît comme un candidat particulièrement prometteur, notamment en raison de son rôle dans la régulation de la prolifération, de la différenciation et de l'apoptose (Figure 2). On étudie par exemple le rôle de deux protéines clés de cette voie, **YAP et TAZ**, qui aident à réguler l'expression de gènes impliqués dans la survie cellulaire et le remodelage tissulaire. Par exemple, en pathologie, la protéine YAP est abondante dans les cellules stromales endométriales des femmes atteintes d'endométriose, alors que dans d'autres cas la voie Hippo peut aider à limiter l'impact des cancers de l'utérus chez la femme [3, 4].

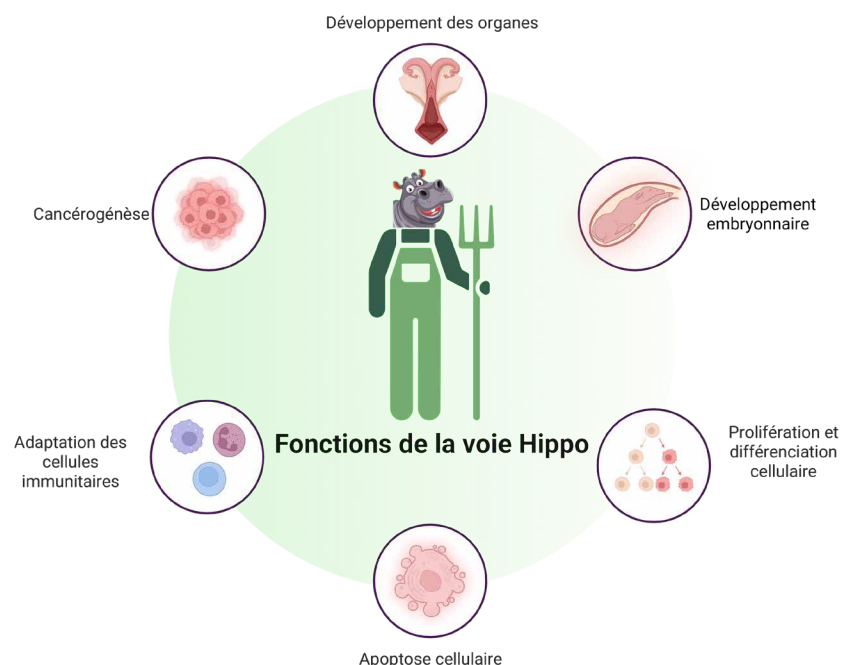


Figure 2 : Fonction de la voie de signalisation Hippo dans le corps.

L'accumulation croissante de preuves ces dernières années a également établi un lien entre la voie Hippo et la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives. Notamment, il a été démontré que cette voie joue un rôle crucial dans la fonction des cellules inflammatoires. La voie Hippo répond à un large éventail de signaux physiologiques extracellulaires et intracellulaires, percevant l'environnement cellulaire dans son ensemble, orchestrant les réponses cellulaires et contribuant ainsi à la détermination du destin cellulaire [5].

Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de la voie de signalisation Hippo et de sa contribution à la réponse immunitaire, notamment au niveau de l'endomètre. Mais la recherche doit se poursuivre afin d'approfondir notre compréhension des interactions entre cette voie et le système immunitaire, la réparation ainsi que de la réceptivité endométriale à l'implantation. L'identification de ces interactions aura des implications cliniques majeures pour le traitement de l'infertilité et l'amélioration de la fertilité chez les vaches.

Dans cet optique, notre laboratoire mène des recherches approfondies sur le rôle de la voie de signalisation Hippo dans les endomètres bovins, sous l'influence de l'œstradiol et de la progestérone, et éventuellement leur rôle dans la régulation de l'inflammation. Ces travaux combinent des approches complémentaires *in vivo* (soit chez l'animal vivant) et *in vitro* (soit dans des cellules cultivées) afin de caractériser la régulation de cette voie tout au long du cycle œstral chez la vache. Par exemple, nous mettons au point un modèle de co-culture dans lequel on met à la fois des cellules de l'épithélium et du stroma de l'utérus en culture sans contact physique direct, dans des flasques afin de reproduire partiellement les interactions que ces types cellulaires ont en temps normal dans l'utérus (Figure 3). Ces études sont en cours afin de mieux comprendre le rôle spécifique de la voie Hippo dans la croissance, le renouvellement et la différenciation des différentes couches cellulaires de l'endomètre.

En conclusion, l'utérus est un organe essentiel du système reproducteur et il subit des modifications dynamiques importantes au cours de la période post-partum et du cycle reproductif. Pour mieux aider à prévenir les maladies utérines et aider l'utérus à se préparer pour des gestations subséquentes, il y est important de bien comprendre son fonctionnement, parfois même jusqu'au niveau moléculaire. C'est pourquoi une meilleure compréhension du rôle de diverses voies de signalisation (dont la voie Hippo!) dans la physiologie utérine bovine post-partum pourrait ainsi ouvrir de nouvelles perspectives pour améliorer la fertilité dans les élevages laitiers.

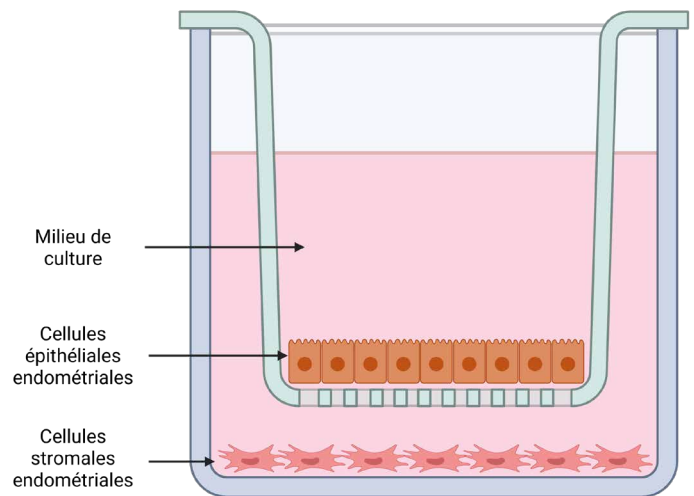


Figure 3 : Modèle de co-culture endométriale bovine.

Références

1. Bogado Pascottini O, LeBlanc SJ, Gnemi G, Leroy J, Opsomer G. Genesis of clinical and subclinical endometritis in dairy cows. *Reproduction*. 2023;166(2):R15-r24. <https://doi.org/10.1530/REP-22-0452>
2. Aires KV, da Silva AP, de Andrade LG, Boyer A, Zamberlam G, Portela VM, et al. Postpartum uterine involution in cows: quantitative assessment of structural remodeling and immune cell infiltration. *Animals*. 2025;15(17):2520. <https://doi.org/10.3390/ani15172520>
3. Aires KV, Dos Santos EC, da Silva AP, Zappe IG, de Andrade LG, Amaral CDS, et al. Energy balance and hippo effector activity in endometrium and corpus luteum of early pregnant ewes. *Reprod Fertil Dev*. 2022;34(16):1023-33. <https://doi.org/10.1071/RD22081>
4. Moon S, Hwang S, Kim B, Lee S, Kim H, Lee G, et al. Hippo Signaling in the Endometrium. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7). <https://doi.org/10.3390/ijms23073852>
5. Yamauchi T, Moroishi T. Hippo Pathway in Mammalian Adaptive Immune System. *Cells*. 2019;8(5):398. <https://doi.org/10.3390/cells8050398>
6. Murillo A, Muñoz M. Isolation, Culture, and Characterization of Primary Bovine Endometrial, Epithelial, and Stromal Cells for 3D In Vitro Tissue Models. In: Brevini TAL, Fazeli A, Turksen K, editors. *Next Generation Culture Platforms for Reliable In Vitro Models: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer US; 2021. p. 103-10.