

Planifier la reproduction chez la chienne

Chaleurs planifiées

Hanna MILA¹, Aurélien GRELLET¹, Sylvie CHASTANT-MAILLARD²

¹- DV, PhD

²- DV, PhD, Dip. ECAR

NeoCare, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - Pathologie de la Reproduction
23 Chemin des Capelles - F-31076 TOULOUSE

Aujourd'hui une grande partie des propriétaires de chiens et de chats ne souhaitent pas mettre à la reproduction leurs animaux. Dans la plupart des cas une castration chirurgicale est effectuée sur ces animaux générant un effet immédiat et permanent sur leur fertilité. Mais le risque anesthésique, le coût de l'intervention, les complications chirurgicales et les effets secondaires à long terme possibles font peur à certains clients. Les praticiens sont donc parfois amenés à utiliser des solutions non chirurgicales permettant la maîtrise du cycle sexuel. Enfin chez les femelles reproductrices, il est parfois demandé de moduler le moment d'apparition des chaleurs pour soit exclure temporairement l'animal de la reproduction ou au contraire avancer la mise à la reproduction (induction des chaleurs). De nombreuses solutions permettant de manipuler les chaleurs chez les chiennes et les chattes sont décrites dans la littérature. L'objectif de ce résumé est de présenter les solutions pharmacologiques disponibles sur le marché, leur mode d'action, les effets attendus et les effets indésirables.

Prévention des chaleurs

Les progestatifs

Le mode d'action des progestatifs ou des androgènes est l'inhibition de la sécrétion et de la libération des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) par une rétroaction négative.

Les progestatifs synthétiques comme l'acétate de mégestrol, la médroxyprogestérone, l'acétate de delmadinone ou encore la proligestone ont été utilisés pendant des années en médecine vétérinaire. Chez la chienne, l'acétate de mégestrol à une efficacité démontrée de 92 % si administrée en proestrus pendant 8 jours consécutifs à la dose de 2,2 mg/kg par voie orale. Chez la chatte, cette molécule donnée quotidiennement à la dose de 5 mg/femelle pendant 5 jours puis une fois par semaine supprime les chaleurs. Bien que les progestatifs soient efficaces pour la prévention des chaleurs chez ces deux espèces, de nombreux effets secondaires ont été observés après leur utilisation avec notamment des cas de diabète, mais aussi une augmentation du risque

de pathologies utérines (45 % des femelles traitées au médroxyprogestérone présentent des problèmes utérins contre seulement 5 % chez les animaux non traités) ou des tumeurs mammaires (surdéveloppement des récepteurs de la progestérone).

Les androgènes

Le propionate de testostérone, la méthyltestostérone ou le mibolone sont quelques exemples d'androgènes utilisés pour contrôler les chaleurs chez les carnivores domestiques. Le mibolone administré quotidiennement aux chiennes (30 µg/jours < 12 kg ; 60 µg/jours 12-23 kg ; 120 µg/kg 23-45 kg et 180 µg/jours >45 kg) supprimait les chaleurs jusqu'à 2 ans. Cependant le traitement doit débuter au moins 30 jours avant la date présumée du début des chaleurs. Les nombreux effets secondaires générés par ce type de traitement (hypertrophie clitoridienne, vaginites, incontinence urinaire, comportement du chien mâle ou épaississement cutané en région cervicale) ont entraîné l'arrêt de l'utilisation de ces molécules en médecine vétérinaire. Chez les chattes, une efficacité de la mibolone a été prouvée à 50 µg/jour, dose quasiment toxique (dysfonction hépatique décrit chez les chattes traitées avec une dose de 60 µg/jour).

Tableau 1 : Les molécules utilisées pour supprimer ou induire les chaleurs chez la chienne ou chez la chatte.

Effet thérapeutique	Espèce	Classe pharmacologique
Suppression des chaleurs	Chienne	Progestatifs Androgènes Agonistes GnRH
	Chatte	Progestatifs Androgènes Agonistes GnRH
Induction des chaleurs	Chienne	Gonadotrophines Oestrogènes Dopaminergiques Agonistes de la GnRH
	Chatte	Gonadotrophines Agonistes de la GnRH

Les agonistes de la gonadolibérine (GnRH)

Physiologiquement, la gonadolibérine (GnRH) stimule la sécrétion de FSH et LH par l'hypophyse. Lors d'une exposition prolongée de GnRH (> 2 semaines), la sécrétion des gonadotrophines diminue supprimant la fonction de l'axe gonado-hypophysaire. Ce mécanisme est utilisé pour contrôler temporairement la reproduction chez les chiennes et les chattes par l'administration d'agonistes de la GnRH. Plusieurs molécules sont accessibles sur le marché français comme la busérelina, la gonadoreline et la desloréline. Actuellement seule la desloréline (suprélolin[®], Virbac) est enregistrée en France pour induire une inferti-

lité temporaire chez les chiens mâles arrivés à maturité sexuelle. Néanmoins cette molécule est également utilisée chez la chienne ainsi que chez le chat (mâle et femelle) avec une efficacité démontrée pour la prévention des chaleurs.

Quel que soit le moment d'administration au cours du cycle sexuel, l'utilisation d'un implant de desloréline de 4,7 mg retarde les chaleurs chez les chiennes en moyenne de 1 0±5 mois (avec de fortes variations d'un animal à l'autre allant de 2 jusqu'à 27 mois). L'utilisation de ce type d'implant chez la chatte permet également de supprimer de manière transitoire les chaleurs. La durée d'action est encore plus variable. Une étude sur 19 chats a montré que la durée d'inactivité sexuelle pouvait varier entre 483 et 1 025 jours avec une moyenne de 680 jours (sans conséquences sur le taux de fécondation ou sur la taille de portée après le traitement).

Bien que l'utilisation d'implants de GnRH est considérée comme globalement sans risque pour les animaux, des cas de kystes ovariens ont été décrits chez des chiennes traitées. De plus les implants contenant des agonistes de la GnRH induisent une stimulation de la sécrétion des gonadotrophines et des chaleurs fertiles dans les deux premières semaines post-implantation (effet « flare-up »). Pour éviter cet effet non désiré, une administration de 2 mg/kg/jour d'acétate de mégestrol 4 jours avant et 4 jours après l'implantation peut être effectuée (attention aux effets secondaires chez les reproductrices !). Une autre solution consiste à administrer l'implant avant la puberté. L'implantation de chattes de 4 mois

avec un implant de 4,7 mg de desloréline retarde en moyenne les chaleurs de 3,5 mois. La mise en place d'un implant de desloréline sur des chiennes de 4-5 mois d'âge permet également de retarder l'apparition des premières chaleurs (apparition en moyenne à 19 mois chez les chiennes implantées contre 14 mois chez les femelles non implantées).

Induction des chaleurs

En pratique vétérinaire pour différentes raisons il peut être souhaité d'avancer ou d'induire les chaleurs chez les chiennes ou les chattes : traitement d'un anoestrus prolongé, reproduction hors saison de chaleur (chatte), préparation à l'insémination (chatte), planification des chaleurs en fonction du moment le plus favorable pour la vente des chiots et chatons, mauvaise gestion de la saillie ou avortement. Nombreux protocoles ont été élaborés pour avancer les chaleurs chez la chienne et chez la chatte (**Tableau 2**). Quel que soit le protocole utilisé chez la chienne les chances de réussite sont plus élevées si l'induction a lieu après une période d'involution utérine (idéalement 4-5 mois après les dernières chaleurs).

Gonadotrophines

FSH mais aussi LH ont une action de folliculogénèse chez les carnivores domestiques et les deux peuvent être utilisés pour induire les chaleurs. Plusieurs protocoles, utilisant l'une ou l'autre voire les deux molécules, sont décrits. Le taux de réussite est cependant très variable en fonction des protocoles. Sachant

que la chienne présente une ovulation spontanée, l'induction de l'ovulation par injection de LH paraît controversée dans cette espèce. Face aux effets secondaires décrits suite à l'utilisation de ces molécules (réaction allergiques, lutéolyse précoce, kystes folliculaires, ...) et à l'apparition de nouveaux protocoles d'induction des chaleurs, l'utilisation des gonadotrophines chez la chienne a fortement diminué ces dernières années. Chez la chatte, des effets secondaires ont aussi été décrits suite à l'utilisation de gonadotrophines (superoovulation, risque augmenté d'ovulation précoce (avant saillie), de lutéolyse précoce et de kystes folliculaires).

Oestrogènes

Chez la chienne, des chaleurs fertiles ont été induites après l'administration d'oestrogènes (**Tableau 2**). Ces derniers administrés en anoestrus augmentent la concentration de GnRH. Cette administration d'oestrogène doit être complétée par une utilisation de FSH. Des effets indésirables graves ayant été observés après l'utilisation de cypionate d'oestradiol chez la chienne (myélotoxicité), ce traitement devrait être appliqué chez la chienne avec précaution.

Antagoniste de la progestérone

La particularité du cycle sexuel de la chienne est le long intervalle inter-œstrus. Un des moyens de raccourcir cet intervalle est d'avancer les chaleurs en réduisant la phase lutéale à l'aide d'aglépristone. Cet antagoniste de la progestérone réduit l'intervalle inter-œstrus chez 19-43 % des chiennes traitées mais un allongement de cette durée a aussi été notée

Tableau 2 : Protocole d'induction des chaleurs chez la chienne et la chatte : exemple de protocole avec différentes familles de molécules testées sur des femelles mises à la reproduction suite au traitement.

Espèce	Protocole	Taux d'induction des chaleurs	Taux d'ovulation	Taux de gestation
Chienne	LH 0,1 IU/kg 3 fois/j pendant 7j	16/16	7/16	6/16
	Diéthylstilbestrol 0,1-0,2 mg/kg 1 fois/j PO pendant 14j + FSH 0,2-0,4 mg/kg IM au 5 ^e , 9 ^e et 11 ^e j de traitement	9/13	6/13	4/13
	Cabergoline 0,6 µg/kg/j jusqu'aux chaleurs (max.42j de traitement)	22/27	13/14	11/14
	Desloréline (implant 4,7 mg)	147/147	139/147	98/147
Chatte	FSH 2,0 mg IM 1 fois/j jusqu'aux chaleurs puis hCG 250 IU IM aux 1 ^e et 2 ^e j de chaleurs	5/7	5/7	5/7
	PMSG 100 IU SC 1 fois puis hCG 50 IU IM 1 fois 7j après la PMSG	/	/	7/9
	Desloréline implant 4,7 mg puis hCG 100 IU 1 fois	13/13	13/13	/

(20 % des chiennes traitées). Face à cette forte variabilité observée et aux effets secondaires possibles (réaction inflammatoire locale après injection), l'utilisation d'aglépristone pour l'induction des chaleurs n'est pas recommandée.

Dopaminergiques

Les dopaminergiques comme la cabergoline ou la métergoline ont été démontrés comme efficaces dans l'induction de chaleurs fertiles chez la chienne. Ces molécules sont utilisées généralement pour la suppression de la lactation (diminution de la prolactine suite à leur administration). Parallèlement à la chute de prolactine induite par ces molécules, une augmentation de la concentration en FSH est observée, expliquant l'effet sur le cycle sexuel (induction des chaleurs). Des doses classiques (5 µg/kg/j) et des doses faibles (0,6 µg/kg/j) ont été proposées pour induire les chaleurs chez la chienne sans de différence significative sur leur efficacité (plutôt bonne dans les deux cas). Néanmoins, le moment d'apparition des chaleurs peut être très variable avec un début des chaleurs 4 à 48 jours après le début de l'administration. Aucun effet secondaire majeur sur la santé de la chienne a été décrit avec les dopaminergiques. Cependant, une chienne sur quatre traitée avec de la cabergoline montre une décoloration des poils au début de la deuxième semaine de traitement (effet réversible après le traitement). Des vomissements sont aussi décrits en début de traitement. L'administration de dopaminergiques n'induit pas les chaleurs chez la chatte.

Agonistes de GnRH

Comme mentionné précédemment, l'utilisation d'implants à base de desloréline induit l'apparition de chaleurs dans les deux semaines suivant l'implantation, aussi bien chez les chiennes et que chez les chattes. Cet effet indésirable dans le cas de la contraception est

utilisé pour l'induction et la synchronisation des chaleurs chez les femelles reproductrices. Selon les études, l'utilisation d'implants de desloréline de 4,7 mg permet d'induire une ovulation chez 60 à 100 % des chiennes et chez les chattes implantées. Le délai entre l'implantation et l'ovulation est en moyenne de 12 jours (9-23 jours) chez la chienne. Une étude française montre que l'efficacité du traitement pour l'espèce canine dépend fortement de la phase de cycle œstral au moment de l'implantation. Dans cette étude, le taux de mise-bas était de 65 % chez les chiennes traitées entre 200 et 590 jours après ses dernières chaleurs contre seulement 12 % pour les chiennes traitées entre 80-160 jours. Malgré la description d'effets secondaires après utilisation de cet agoniste de la GnRH (kystes ovariens, affections utérines), la desloréline reste une solution intéressante pour l'induction des chaleurs chez la chienne. En effet l'utilisation de ces implants de desloréline permet d'avoir un délai court entre le début du traitement et l'apparition des chaleurs, des taux d'ovulation et de mise-bas proches des valeurs physiologiques et des tailles de portée dans les normes physiologiques. Aujourd'hui peu de données existent pour l'espèce féline.

Conclusions

Malgré la possibilité d'utiliser différentes molécules pour maîtriser le cycle sexuel chez la chienne et la chatte, la castration chirurgicale reste aujourd'hui la meilleure solution pour une stérilisation définitive des animaux. L'utilisation de la desloréline reste particulièrement intéressante pour les femelles dédiées à la reproduction. En effet cette molécule permet de moduler le moment de mise à la reproduction et ainsi d'optimiser la reproduction, avec un faible risque d'effets secondaires.

Bibliographie

- Fontaine E. *et al.* (2011). Induction of fertile oestrus in the bitch using Deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology*. 76, 1561-1566.
- Gobello C. (2006). Dopamine agoniste, anti-progestins, anti-androgens, long-term-release GnRH agonists and anti-estrogens in canine reproduction: A review. *Theriogenology*. 66, 1560-1567.
- Goericke-Pesch S. (2016) Long-term effects of GnRH agonists on fertility and behaviour. *Reproduction in Domestic Animals*. 52(Suppl. 2), 336-347.
- Kutzler M.A. (2006) Non-surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology*. 66, 514-525.
- Kutzler M.A. (2007). Estrus induction and synchronization in canids and felids. *Theriogenology*. 68, 354-374.
- Maenhoudt C. *et al.* (2012). Results of GnRH agonist implants in oestrous induction and oestrus suppression in bitches and queens. *Reproduction in domestic animals*. 47(Suppl. 6), 393-397.

Déclaration publique d'intérêts sous la responsabilité du ou des auteurs :

- Aucun conflit d'intérêt