

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES .....	7
LISTE DES FIGURES .....	19
LISTE DES ABREVIATIONS .....	23
INTRODUCTION.....	47
1. L'aglépristone et ses applications reconnues .....	50
1.1. Généralités sur la progestérone et les anti-progestérones .....	50
1.1.1.La .....	progestérone
50	
1.1.1.1.Origine .....	et rôles
50	
1.1.1.2.Transport .....	sanguin
53	
1.1.1.3.Les .....	récepteurs à la progestérone
53	
1.1.2.Les .....	antiprogestérones
55	
1.1.2.1.La .....	mifépristone
55	
1.1.2.1.1.....	Historique
56	
1.1.2.1.2.....	Pharmacologie
56	
1.1.2.1.2.1.Structure .....	biochimique
57	
1.1.2.1.2.2.....	Pharmacocinétique
57	

1.1.2.2.....	L'aglépristone	
57		
1.1.2.2.1.....	Historique	
58		
1.1.2.2.2.....	Pharmacologie	
58		
1.1.2.2.2.1.Structure	biochimique	
59		
1.1.2.2.2.2.....	Pharmacocinétique	
59		
1.2. L'avortement et l'aglépristone .....		60
1.2.1.Physiologie et endocrinologie de la gestation		
60		
1.2.1.1.La chienne (44, 105)		
60		
1.2.1.1.1.Le cycle sexuel		
60		
1.2.1.1.2.La gestation		
61		
1.2.1.2.La chatte (46, 69)		
63		
1.2.1.2.1.Le cycle sexuel		
63		
1.2.1.2.2.La gestation		
65		
1.2.2.L'avortement provoqué chez la chienne		
66		
1.2.2.1.Les différentes hormones abortives		
66		
1.2.2.1.1.Importance quantitative de l'avortement		
66		
1.2.2.1.2.Précautions préalables		
66		

1.2.2.1.3.Les	différentes	hormones
67		
1.2.2.1.3.1.Les		oestrogènes
68		
1.2.2.1.3.2.Les		embryotoxiques
69		
1.2.2.1.3.3.Les		glucocorticoïdes
69		
1.2.2.1.3.4.Les	prostaglandines	F2 $\alpha$
70		
1.2.2.1.3.5	Les antiprolactiniques .....	70
1.2.2.1.3.6.Les	analogues de la	GnRH
71		
1.2.2.2.Les	protocoles d'avortements avec les	antiprogestérones
72		
1.2.2.2.1.La		mifépristone
72		
1.2.2.2.2.....		L'aglépristone
73		
1.2.2.3.Les	variations hormonales suite à l'utilisation des	antiprogestérones
73		
1.2.2.4.Efficacité	et limites de	l'aglépristone
76		
1.2.2.4.1.Taux	de	réussite
76		
1.2.2.4.2.Spectre		d'action
76		
1.2.2.4.3.Effets		secondaires
77		
1.2.2.5.Association	des antiprogestérones et des	prostaglandines F2 $\alpha$
78		
1.2.2.5.1.La	mifépristone et les	prostaglandines F2 $\alpha$
78		

1.2.2.5.2.L'aglépristone	et	les	prostaglandines	F2 $\alpha$
79				
1.2.3.L'avortement	provoqué	chez	la	chatte
79				
1.2.3.1.Indications	de	l'avortement	chez	la chatte
79				
1.2.3.2.Les molécules abortives	utilisées	chez	la	chatte
80				
1.2.3.3.Utilisation	de			l'aglépristone
80				
1.2.4.....				Conclusion
81				
1.3. L'aglépristone et le traitement médical du pyomètre.....				82
1.3.1.La	physiopathologie	du		pyomètre
82				
1.3.1.1.L'influence				hormonale
83				
1.3.1.1.1.La				progestérone
83				
1.3.1.1.2.Les				oestrogènes
85				
1.3.1.1.3.Hormone	et	Facteur	de	croissance
86				
1.3.1.1.4.Rôle	des	récepteurs		hormonaux
87				
1.3.1.2.Les				bactéries
89				
1.3.2.Traitement	médical	du		pyomètre
90				
1.3.2.1.Les		prostaglandines		F2 $\alpha$
91				
1.3.2.1.1.Les				indications
91				

1.3.2.1.2.Le	protocole	d'utilisation	
92			
1.3.2.1.3.Les effets secondaires des prostaglandines F2 $\alpha$	(31, 86, 88)		
93			
1.3.2.1.4.Efficacité des prostaglandines F2 $\alpha$	(31, 86, 88)		
94			
1.3.2.2.....		L'aglépristone	
96			
1.3.2.2.1.Les	indications		(33)
96			
1.3.2.2.2.Le	protocole	d'utilisation	(33,42)
97			
1.3.2.2.3.L'efficacité	de	l'aglépristone	
97			
1.3.2.2.3.1.Etudes	en	Allemagne	
98			
1.3.2.2.3.2.Etude	en	France	
99			
1.3.2.2.3.3.Etude	en	Autriche	
99			
1.3.2.3.Association de l'aglépristone et des prostaglandines F2 $\alpha$			
100			
2. L'aglépristone et ses applications potentielles .....			103
2.1. L'aglépristone et induction de la mise bas chez la chienne .....			103
2.1.1. Endocrinologie et déterminisme de la parturition .....			104
2.1.2.Détermination de la date du terme	(43)		
107			
2.1.3Induction de la mise bas			
108			
2.1.3.1 Intérêts et indications .....			108
2.1.3.2 Les différents protocoles anciens de déclenchement du part .....			109
2.1.3.2.1.Les prostaglandines F2 $\alpha$			
109			
2.1.3.2.2. L'ocytocine : une molécule adjuvante au déclenchement.....			110

2.1.3.3	Utilisation des antiprogestérones dans le déclenchement de la mise bas.....	110
2.1.3.3.1	La mifépristone seule	110
2.1.3.3.2	L'association antiprogestérone – utérotonique	111
2.1.3.3.2.1.	L'association mifépristone –utérotonique.....	111
2.1.3.3.2.2	L'association aglépristone - utérotonique	112
2.1.3.3.2.2.1.	Etude en Allemagne	112
2.1.3.3.2.2.2.	Etude en France	112
2.1.3.3.2.2.3.	Etude aux Pays-bas	113
2.1.3.3.3	Les variations hormonales	115
2.1.3.3.3.1	La progestérone.....	115
2.1.3.3.3.2.	La température	116
2.1.3.3.3.3.	Les prostaglandines F2 $\alpha$	116
2.1.3.3.3.4.	La prolactine	117
2.1.3.3.4	Inconvénients et limites	118
2.2.	L'aglépristone et la fibroadénomatose du chat .....	119
2.2.1	..... Généralités	119
2.2.2	La physiopathologie de la fibroadénomatose	120
2.2.2.1.	La progestérone	120
2.2.2.2.	L'hormone de croissance .....	121

2.2.3	Le traitement de la fibroadénomatos	122
2.2.3.1	La mifépristone	122
2.2.3.2	L'aglépristone	123
3.	L'aglépristone et ses applications hypothétiques	126
3.1.	Les antiprogestérones et les dysendocrinies	127
3.1.1	L'acromégalie : étiopathologie	127
3.1.2	L'acromégalie et le diabète insulino	128
3.1.3	L'acromégalie et l'hypercorticisme	129
3.1.4	Acromégalie : signes cliniques	129
3.1.5	L'acromégalie : traitement	131
3.1.5.1	Suppression de l'état d'hyperprogestéronémie	131
3.1.5.1	La mifépristone	132
3.2.	Les antiprogestérones et la cancérologie	133
3.2.1	L'aglépristone et les tumeurs mammaires	133
3.2.1.1	Généralités	133
3.2.1.2	La physiopathologie des tumeurs mammaires	133
3.2.1.2.1	La physiopathologie du cancer du sein chez la femme	134
3.2.1.2.1.1	Rôle des hormones sexuelles	134
3.2.1.2.1.2	L'hormone de croissance	134

3.2.1.2.2.	La physiopathologie des tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques.....	135
3.2.1.3.	Les antiprogéstérones et le traitement des tumeurs mammaires	137
3.2.1.3.1.	Les effets antimitotiques de la mifépristone	137
3.2.1.3.2.	Les essais thérapeutiques avec la mifépristone sur la femme	137
3.2.2.	Le léiomyome utérin	138
3.2.2.1.	La physiopathologie du léiomyome	139
3.2.2.2.	Le traitement du léiomyome	140
3.2.3.	Le méningiome	140
3.2.3.1.	Les récepteurs hormonaux	141
3.2.3.2.	Le traitement du méningiome	142
3.2.3.2.1.	La chirurgie	142
3.2.3.2.2.	Les antiprogéstérones.....	143
3.2.3.2.2.1.	Chez la femme	143
3.2.3.2.2.2.	Chez la chienne	144
3.3.	Les antiprogéstérones et l'amélioration des performances .....	144
3.3.1.	Amélioration de la fertilité par raccourcissement de l'interœstrus.	145
3.3.2.	L'augmentation des performances chez les chiennes de sport	146
3.3.2.1.	La progestérone et la ventilation	146

3.3.2.2.La progestérone et la thermorégulation	147
3.3.2.3.L'intérêt de l'aglépristone dans l'amélioration des performances	147
DISCUSSION .....	150
CONCLUSION .....	153
BIBLIOGRAPHIE .....	157







## LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : A : Anatomie du complexe hypothalamo-hypophysaire (6) B : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	12
<u>Figure 2</u> : Mécanisme d'action de la progestérone et de ses récepteurs dans la transduction du signal hormonal (109).....	14
<u>Figure 3</u> : Comparaison des structures chimiques de la progestérone et de l'aglépristone.(61).....	17
<u>Figure 4</u> : Variations hormonales lors de l'oestrus chez la chienne (44).....	19
<u>Figure 5</u> : Variations hormonales au cours de la gestation chez la chienne. (44).....	20
<u>Figure 6</u> : Cycle oestral de la chatte (69).....	22
<u>Figure 7</u> : Variations de la prolactine et des prostaglandines lors de l'administration d'aglépristone pour l'avortement sur des chiennes en début de gestation (rond) et en fin de gestation (carré) (39).....	29
<u>Figure 8</u> : Chute de la progestéronémie chez 9 chiennes atteintes de pyomètre, suite à un traitement aux prostaglandines du jour 2 au jour 5. (88).....	43
<u>Figure 9</u> : Déterminisme fœtal de la mise bas (105).....	50
<u>Figure 10</u> : Comparaison de la variation de la progestéronémie entre les chiennes témoins (A) et les chiennes induites à l'aglépristone (B). (3).....	57

<u>Figure 11</u> : Chatte âgée de 10 mois gestante, présentant une fibroadénomatose sur toutes ses mamelles avec un nécrose en ml à droite. (67).....	60
<u>Figure 12</u> : Chienne acromégale : on remarque la prognatie et l'élargissement des espaces interdentaires. (101).....	67
<u>Figure 13</u> : Diminution de la GH suite à une ovariohystérectomie (à gauche) ou suite à une chute de progestéronémie spontanée (à droite). (26).....	68
<u>Figure 14</u> : Quantité relative de l'expression du récepteur de la GH dans le tissu mammaire cancéreux et dans le tissu sain. (52).....	70





## LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : AdrenoCorticoTropic Hormone, hormone corticotrope, corticotropine.

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

Cbg : Corticosteroid binding globulin, transcortine.

CRH : Corticotropin Releasing Hormone, corticolibérine.

E.Coli : *Escherichia Coli*.

FSH : Follicular Stimulating Hormone, hormone folliculo-stimulante.

GH : Growth Hormone, hormone de croissance, somatotropine.

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone, gonadolibérine.

IGF I : “Insulin-like” Growth Factor I, facteur de croissance “insuline-like” I, somatomédine C.

IM : Intramusculaire.

IV : Intraveineuse

LH : Luteinizing Hormone, hormone lutéinisante.

ND : Nom Déposé.

PGF<sub>2α</sub> : Prostaglandine F<sub>2α</sub>.

PGFM : Prostaglandine F Métabolisée

PO : *Per os*.

SC : Sous cutanée.













































# INTRODUCTION

Les molécules antiprogestatives sont d'apparition récente en reproduction animale. La mifépristone (RU 486), essentiellement utilisée chez la femme pour l'avortement précoce, possède, aujourd'hui, une multitude d'autres indications en médecine humaine. Elle a été néanmoins peu étudiée chez les carnivores domestiques et reste encore largement à l'échelle expérimentale.

L'aglépristone (RU 534) (ALIZINE ®) est commercialisée par un laboratoire vétérinaire depuis 1996 en France et très récemment dans toute l'Europe. Elle a tout d'abord été utilisée dans l'avortement de convenance puis son utilisation dans d'autres indications a ouvert de nombreuses portes thérapeutiques concernant diverses affections de l'appareil génital des chiens et des chats.

Actuellement, il n'existe, à notre connaissance, aucun document de synthèse sur toutes les utilisations possibles de l'aglépristone. Etant donné l'importance que prend cette molécule en reproduction canine et féline, nous avons jugé intéressant de regrouper ses indications validées et expérimentales.

Après avoir rappelé les rôles physiologiques de la progestérone, des comparaisons avec les différentes utilisations de la mifépristone chez la femme et de nombreuses études réalisées chez les carnivores domestiques seront présentées au cours de cette étude. Nous exposerons tout d'abord les utilisations actuelles puis celles en cours de validation de l'aglépristone. La progestérone étant une hormone intervenant dans de nombreux mécanismes physiologiques et pathologiques, nous présenterons pour finir les perspectives pour cet antiprogestatif.





# 1. L'aglépristone et ses applications reconnues

Pour la suite, nous utiliserons la dénomination « antiprogestérones » pour désigner les molécules à action antiprogestérone.

## 1.1. Généralités sur la progestérone et les anti-progestérones

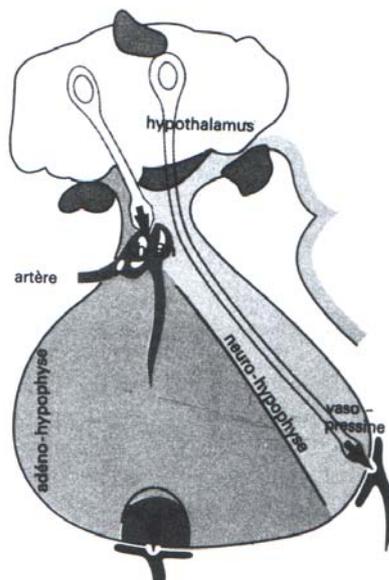
### La progestérone

#### Origine et rôles

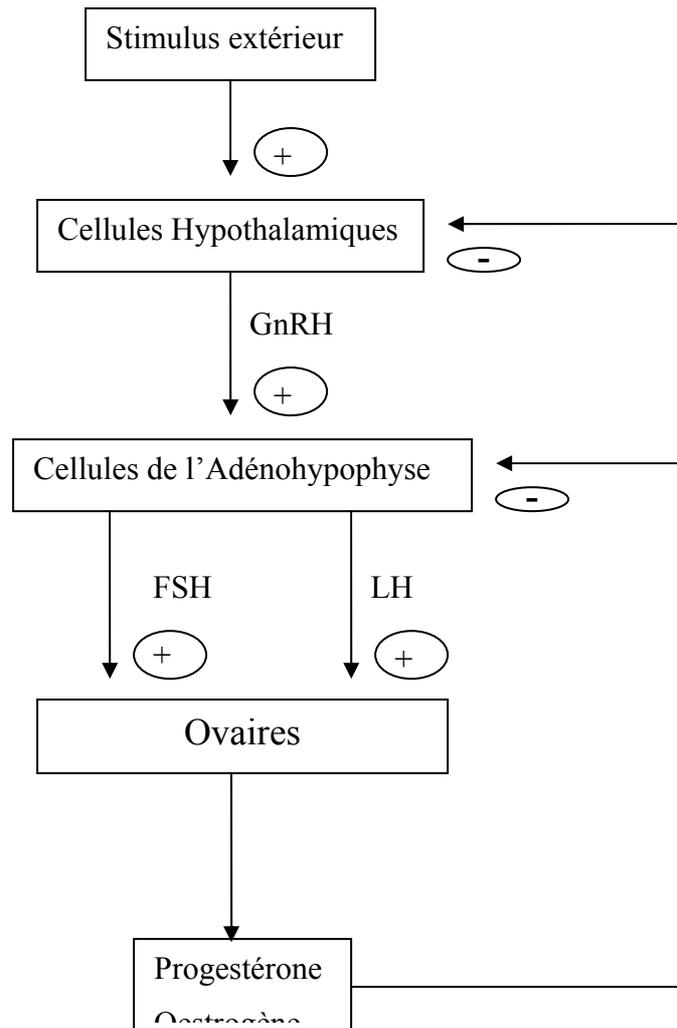
Chez la chatte, le cycle sexuel est saisonnier et le coït est essentiel au déclenchement du relarguage de LH (Luteinizing Hormone, hormone lutéinisante) et donc de l'ovulation. Par contre, chez la chienne, l'influence saisonnière sur le cycle sexuel est controversée. D'une manière générale, il est dit que le cycle est non saisonnier car des cycles sexuels et des portées sont observés sur toutes les races à toutes les saisons. Cependant, chez les autres espèces de canidés sauvages tels que le loup, le coyote et le dingo, le cycle est nettement influencé par la saison. Chez une seule race de chien, le Basenji, l'influence de la photoperiodicité sur le cycle a été prouvée. (68)

Dans une étude réalisée en 1992 sur 20 retrievers, 36 bergers allemands et 36 beagles, il a été montré que les chiennes vivant à l'extérieur avaient un cycle sexuel présentant un pic de chaleurs au mois de Mai alors que les chiennes vivant à l'intérieur sous lumière artificielle présentaient des cycles tout au long de l'année. De plus, il a été montré que les variations de la périodicité du cycle dépendaient de la race. Il semblerait donc que des facteurs environnementaux et génétiques puissent avoir une influence sur le cycle sexuel de la chienne. (76)

Pour les deux espèces, la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone, gonadolibérine) est sécrétée par l'hypothalamus et induit à son tour la sécrétion des hormones hypophysaires : LH (Luteinizing Hormone, hormone lutéinisante) et FSH (Follicular Stimulating Hormone, hormone folliculo-stimulante) qui par la suite stimulent notamment la synthèse des hormones sexuelles par les organes génitaux. Ces hormones exercent alors des rétrocontrôles positifs ou négatifs sur l'axe gonadotrope. Ces hormones chez la femelle sont la progestérone et les oestrogènes (Figure 1). (6, 62)



A



**B**

Figure 1 : A : Anatomie du complexe hypothalamo-hypophysaire (6)

B : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophysaire

La progestérone est sécrétée par le corps jaune pendant la période du cycle appelé metœstrus. Elle inhibe la prolifération de l'endomètre sous l'influence des oestrogènes et l'oriente vers une activité sécrétoire. Elle produit donc une différenciation cellulaire au niveau de l'utérus et prépare l'implantation de l'œuf dans l'endomètre. De plus, elle exerce un effet relaxant sur le myomètre. Elle intervient également dans le contrôle hormonal de la glande mammaire. Elle participe au développement mammaire mais inhibe la lactogénèse induite par la prolactine. (6, 109)

## Transport sanguin

La progestérone est véhiculée en majeure partie en liaison à des protéines plasmatiques. La fraction libre, en équilibre continu avec la fraction liée, est la seule active.

La progestérone se lie à la Cbg (Corticosteroid binding globulin, transcortine). Cette protéine de transport n'est pas spécifique à la progestérone, puisqu'elle lie également le cortisol, la corticostérone, le 11-désoxycortisol et la 17 hydroxyprogestérone. Sa concentration plasmatique représente 2 à 3 fois celle du cortisol. Chez la femme, elle peut augmenter au cours de la grossesse ou lors de la prise d'oestrogènes. La progestérone se lie également à l'albumine. Cette protéine est encore moins spécifique que la Cbg puisqu'elle lie tous les stéroïdes. Sa concentration plasmatique est 1 000 à 10 000 fois plus élevée que celle de la Cbg. (6)

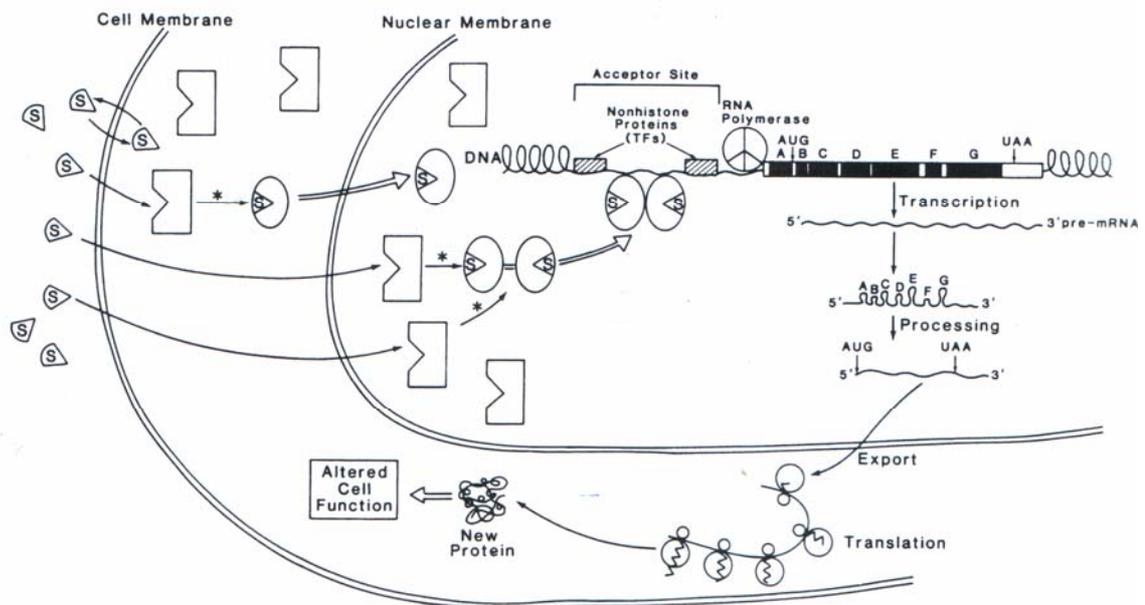
La progestérone, étant lipophile, diffuse aisément à travers les structures membranaires. A l'intérieur de la cellule cible, elle est reconnue par une structure protéique spécifique, le récepteur.

## Les récepteurs à la progestérone

D'une manière générale, les récepteurs aux hormones stéroïdes, sont des protéines oligomériques (composées d'un petit nombre de sous-unités) solubles. Leur concentration varie entre quelques milliers à quelques dizaines de milliers par cellule cible. Néanmoins, elles ne représentent que 0,1% des protéines cellulaires solubles. Leur spécificité hormonale est remarquable ainsi que leur spécificité d'organe. Cette présence confère aux tissus qui les expriment le statut d'organes cibles de l'hormone considérée. (6,109)

Le récepteur à la progestérone est présent de manière libre dans le cytoplasme et dans le noyau des cellules cibles. En l'absence de progestérone, le récepteur reste, majoritairement, dans le noyau sous forme inactive. Lorsque la progestérone diffuse dans une cellule cible, elle se lie alors à son récepteur dans le cytoplasme. La liaison de l'hormone à son récepteur

provoque une modification de conformation de ce dernier, le transformant alors en sa forme active. Puis le complexe hormone-récepteur activé pénètre dans le noyau et le récepteur s'attache à un site nucléaire d'ADN (Acide DésoxyriboNucléique) appelé accepteur. Le récepteur possède deux sites pouvant se lier à l'ADN, un activateur et l'autre inhibiteur. Lorsque la progestérone se lie sur son récepteur elle provoque une modification structurale permettant de mettre en évidence le site activateur qui se lie alors sur l'accepteur. Le complexe transmet ensuite l'information aux structures nucléaires assurant la transcription génique (Figure 2). (6, 66,109)



**Figure 2** : Mécanisme d'action de la progestérone et de ses récepteurs dans la transduction du signal hormonal. (109) Les triangles contenant des « S » représentent la progestérone ; ils se fixent ensuite sur les récepteurs cytoplasmiques dans la cellule cible.

Les récepteurs à la progestérone sont régulés par les oestrogènes et la progestérone. La concentration des récepteurs augmente sous l'influence des oestrogènes. Ainsi, l'imprégnation préalable oestrogénique est indispensable à l'action de la progestérone. Inversement, il

semblerait qu'un excès de progestérone entraîne une diminution du nombre de récepteurs. La progestérone aurait donc un effet d'auto-limitation sur sa propre action. (6, 66,109) En effet, en 2003, Galabova-Kovacs *et al.* ont montré que le nombre de récepteurs de la progestérone des cellules endométriales *in vitro* augmentait sous l'influence d'oestradiol et diminuait sous l'apport de progestérone. (49) Ainsi, pendant la phase folliculaire du cycle, lors de l'imprégnation oestrogénique, la quantité de récepteurs à la progestérone augmente. Puis, après l'ovulation, pendant la phase lutéale, la diminution d'oestrogènes et l'augmentation de progestérone plasmatique entraînent une diminution du nombre de récepteurs à la progestérone. Pendant la gestation, le nombre de récepteurs à la progestérone diminue donc progressivement jusqu'à la parturition. D'une manière générale, les récepteurs à la progestérone se situent dans l'utérus, l'hypothalamus et la glande mammaire. (109)

## Les antiprogestérones

Les antiprogestérones sont des stéroïdes synthétiques qui se lient avec une grande affinité au récepteur de la progestérone sans exercer les effets de cette hormone. Ils empêchent les effets physiologiques des récepteurs nucléaires et tout particulièrement la transcription des gènes cibles de la progestérone ; ils antagonisent ainsi les effets de la progestérone. (6) Les deux antiprogestérones que nous étudierons sont la **mifépristone** et l'**aglépristone**.

### La mifépristone

La mifépristone est plus connue sous le nom de RU 486. Les lettres R et U sont les initiales du laboratoire Roussel-Uclaf, qui a découvert la molécule. Le numéro 38486 est le numéro d'ordre de la molécule, par la suite abrégé en 486.

## Historique

En 1975, au centre de recherches de Roussel-Uclaf, Georges Deutsch découvre que la substitution en position 11 $\beta$  des molécules stéroïdes augmente l'affinité de la molécule pour son récepteur. Puis un an plus tard, il constate que ces molécules sont dénuées d'effets physiologiques et qu'elles agissent donc en tant qu'antagonistes de la progestérone et des glucocorticoïdes. Finalement en 1980, trois molécules d'action anti-glucocorticoïde sont synthétisées : le RU 38140, le RU 38473 et le RU 38486. Par la suite, les expériences montrent que seul le RU 38486 possède tous les effets antagonistes de la dexaméthasone et qu'il se fixe également fortement aux récepteurs de la progestérone. (110)

Finalement son intérêt clinique est perçu en 1981 par le Pr. Baulieu qui dirige ses recherches dans le domaine de la reproduction. Il commence ainsi les essais de la molécule en tant qu'abortif chez la femme. La molécule n'est mise sur le marché en France qu'en avril 1989 et elle n'est, au départ, disponible que dans les centres habilités à pratiquer une Interruption Volontaire de Grossesse. (110)

Puis, à partir de 1993, elle est employée dans des essais pour diverses thérapies : des désordres gynécologiques, des cancers, le syndrome de Cushing et bien d'autres. (103) Elle a également été employée dans de nombreuses études pour diverses utilisations chez les carnivores domestiques. (13, 15, 75, 97) Néanmoins, elle reste administrée uniquement pour l'expérimentation et ne peut être employée par les vétérinaires en routine. En effet, elle ne possède pas d'AMM pour les carnivores domestiques.

## Pharmacologie

La mifépristone est un antagoniste de la progestérone mais également des glucocorticoïdes. Elle se lie aux récepteurs de la progestérone de tous les mammifères sauf du hamster. La liaison de cette anti-hormone sur le récepteur de la progestérone provoque une modification de sa conformation mais différente de celle induite par la progestérone elle-même. En effet elle permet de démasquer le site inhibiteur du récepteur. Ce site se lie sur l'ADN et empêche alors la transcription des protéines. (109) En l'absence de progestérone ou de cortisol, la mifépristone peut même exercer un discret effet agoniste de ces stéroïdes. (35) Son affinité pour le récepteur de la progestérone est cinq fois plus importante que celle de l'hormone endogène. (117) Par contre, elle ne se lie ni aux récepteurs des oestrogènes ni à ceux des minéralocorticoïdes.

### Structure biochimique

La formule brute de la mifépristone est  $C_{29}H_{35}NO_2$ . Elle se présente sous la forme d'une poudre de couleur jaune, de bonne stabilité, peu soluble dans l'eau et soluble dans les solvants organiques. (117)

### Pharmacocinétique

La mifépristone se présente sous forme de pilule de 600mg. Son absorption après l'ingestion *per os* est rapide et totale. Sa demi-vie plasmatique est de 18 heures. Sa métabolisation est partiellement hépatique et elle se fixe aux protéines plasmatiques à 98 %. Son élimination est à 10% urinaire et 90% biliaire. (117)

### L'aglépristone

Suite aux travaux réalisés pour l'avortement chez la femme, des études pour les mêmes applications thérapeutiques sont alors réalisées chez la chienne soit avec la mifépristone soit avec une nouvelle molécule antiprogestative, l'aglépristone.

## Historique

L'aglépristone appelé également RU 46 534 est issue de la recherche vétérinaire du laboratoire de Roussel-Uclaf. Les premiers essais cliniques sur la chienne ont lieu en 1992 dans les services de pathologie de la reproduction des quatre écoles vétérinaires françaises. (41) L'aglépristone obtient son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) chez la chienne en 1996. Elle est commercialisée tout d'abord par le laboratoire Hoechst-Roussel-Vet sous le nom déposé ALIZINE ®. Puis, en 1998, le laboratoire cède la molécule au laboratoire Virbac.

## Pharmacologie

L'aglépristone possède une affinité pour les récepteurs de la progestérone et surtout les récepteurs utérins, avec une affinité trois fois plus importante que la progestérone elle-même chez la chienne et neuf fois supérieure chez la chatte. (35)

## Structure biochimique

Il existe une grande similitude entre la structure chimique de l'aglépristone et de la progestérone expliquant ainsi l'affinité importante de cette molécule pour les récepteurs de la progestérone (Figure 3).

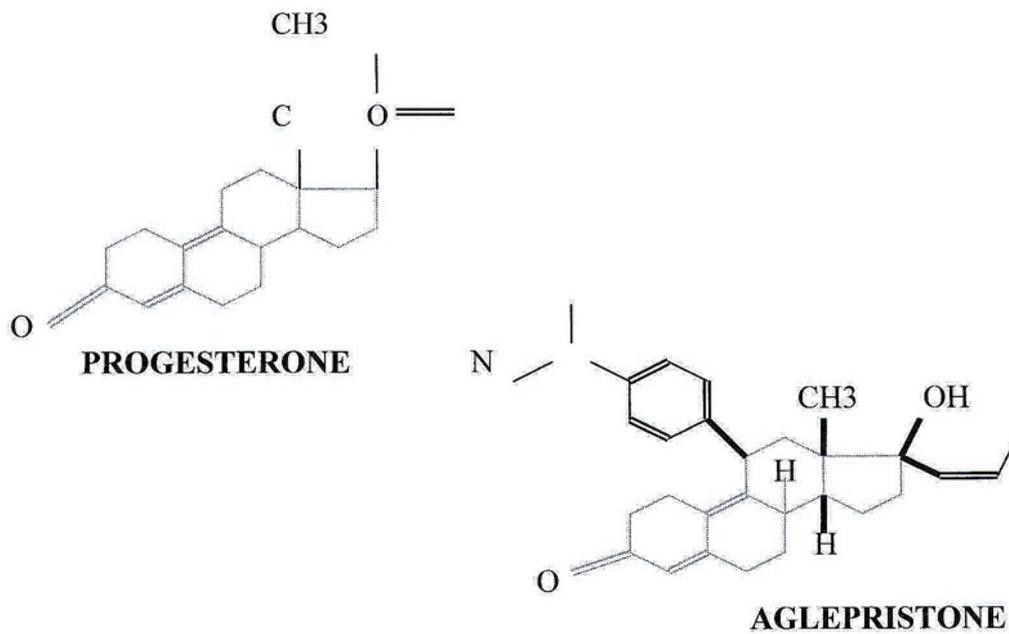


Figure 3 : Comparaison des structures chimiques de la progestérone et de l'aglépristone. (61)

### 1.1.2.2.2 Pharmacocinétique

L'ALIZINE® se présente sous forme d'une solution huileuse et épaisse, de couleur jaune dans des flacons de 5 ou 10mL. (61)

L'aglépristone a de nombreuses applications déjà reconnues en médecine vétérinaire, concernant surtout l'espèce canine. Ainsi, elle est surtout utilisée dans l'avortement et dans le traitement du pyomètre chez la chienne.

## L'avortement et l'aglépristone

### Physiologie et endocrinologie de la gestation

#### La chienne (44, 105)

#### Le cycle sexuel

Le cycle sexuel de la chienne qu'elle soit gestante ou non est caractérisé par quatre phases (Figure 4).

- La phase de repos sexuel ou **anœstrus** qui dure de 2 à 8 mois
- La phase de croissance folliculaire et de sécrétion d'hormones oestrogènes ou **proœstrus** qui dure une à trois semaines. Pendant cette phase la sécrétion hypophysaire de FSH puis LH stimule la sécrétion d'oestrogènes par l'ovaire. Puis, à la fin de ce cycle un pic d'oestrogènes provoque, en retour, 12 à 24 h après, un pic de sécrétion de LH ovulatoire.
- La phase d'ovulation ou **œstrus** qui correspond à la diminution de la sécrétion d'oestrogènes et à un début de production de progestérone. Cette phase dure 7-10 jours. Ainsi les follicules ovariens se transforment en corps jaune sécrétant la progestérone. La production de progestérone commence dès le pic de LH et donc avant l'ovulation. Ce phénomène est caractéristique de l'espèce canine et s'appelle la lutéinisation pré-ovulatoire.
- Finalement, la phase de maintien du corps jaune et de sécrétion de progestérone, le **metœstrus** ou **diœstrus** qui dure environ deux mois que la chienne soit gestante ou non.

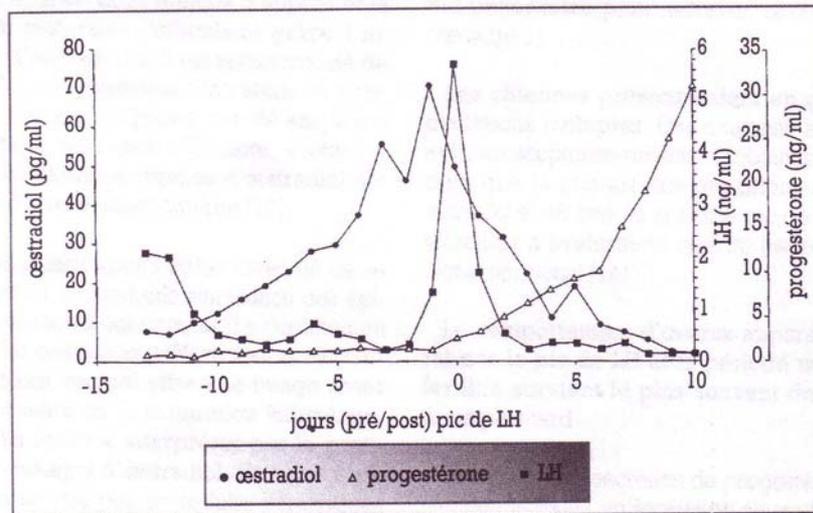


Figure 4 : Variations hormonales lors de l'oestrus chez la chienne (44)

Les variations hormonales autour du pic de LH (Jour 0) sont importantes (Figure 4). Les oestrogènes augmentent progressivement jusqu'à déclencher un pic de sécrétion de LH qui provoque une ovulation environ 48 heures plus tard. Puis le taux plasmatique d'oestrogènes, chute progressivement pour redevenir basal en début du metœstrus. Il est à noter que la progestéronémie, augmente discrètement avant et pendant le pic de LH. En effet, une chienne ovule en général avec une progestéronémie proche de 5 ng/mL. (44) Puis la progestéronémie augmente pour atteindre un seuil en metœstrus.

### La gestation

Le maintien de la gestation se fait par la présence du corps jaune sécrétant la progestérone de manière autonome pendant la première moitié de la gestation. Puis le principal facteur lutéotrope à partir du 40<sup>ème</sup> jour de gestation est la prolactine. Il semble que la LH intervienne également mais de manière moins importante. Son rôle est controversé : elle ne semble pas nécessaire au maintien de la gestation mais elle stimule la sécrétion de progestérone lorsqu'elle est injectée chez des animaux gestants. (113)

La progestérone atteint un pic entre le 15 et le 25<sup>ème</sup> jour puis diminue progressivement pour enfin chuter brutalement à un taux inférieur à 2ng/mL dans les 24 heures qui précèdent la mise bas c'est-à-dire au 65<sup>ème</sup> jour de gestation post-LH (plus ou moins un jour). Cet effondrement de progestéronémie en dessous de 2ng/ml est essentiel au déclenchement du part. La prolactine, elle, augmente progressivement pendant la deuxième moitié de la gestation pour atteindre un pic au moment du part (Figure 5).

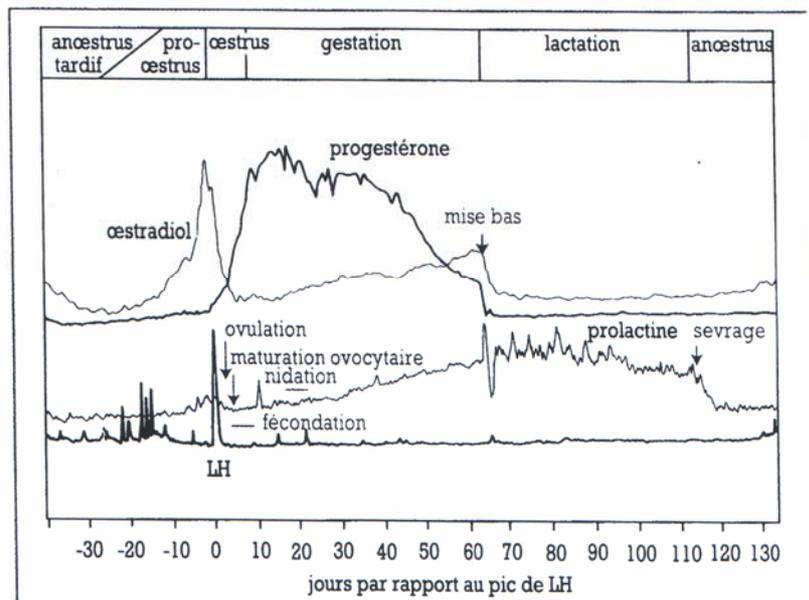


Figure 5 : Variations hormonales au cours de la gestation chez la chienne. (44)

La progestérone permet la différenciation de l'endothélium utérin glandulaire, stimule la synthèse des sécrétions utérines indispensables à la survie de l'embryon et séquestre le calcium dans le réticulum des cellules myométriales empêchant ainsi leur contraction. Sa diminution sensibilise alors l'endomètre à l'action motrice des prostaglandines qui relarguent le calcium intracellulaire et induisent la contraction.

L'unité foeto-placentaire a également son rôle dans la synthèse d'hormones. Elle synthétise les oestrogènes à partir du 25-30<sup>ème</sup> jour de gestation. Ces oestrogènes contribuent à la croissance et à la différenciation des acini mammaires. Elles ont également un rôle dans la parturition en potentialisant plusieurs mécanismes contracturants.

Le placenta produit également une hormone appelée la relaxine. Cette hormone est la seule spécifique de la gestation chez la chienne. Son taux devient détectable à partir du 25<sup>ème</sup> jour de gestation et elle est donc intéressante pour le diagnostic de gestation. L'origine exacte de cette hormone et son rôle au cours de la gestation sont encore mal connus. Elle relâche les fibres musculaires lisses de l'utérus autorisant ainsi une croissance harmonieuse des ampoules fœtales. Chez la chienne, il a été montré que sa sécrétion était maximale 2-3 semaines avant la mise bas puis qu'elle chutait de manière spectaculaire lors de la parturition pour remonter ensuite et se maintenir à des taux faibles pendant quelques jours. (7)

En conclusion, pour la chienne, la progestérone possède un rôle pivot essentiel au maintien de la gestation au sein d'un système endocrine élaboré. Les molécules utilisées pour la mise en œuvre d'un avortement agissent soit en inhibant le relargage de la prolactine soit en interférant directement sur l'action ou la synthèse de progestérone.

## La chatte (46, 69)

### Le cycle sexuel

Le cycle sexuel de la chatte est caractérisé par un polyœstrus saisonnier. En effet, il est influencé par la photopériode. Ainsi, les chaleurs ont lieu dès le mois de février jusqu'à l'automne pour les chattes vivant dans l'hémisphère nord. Il comprend cinq phases : proœstrus, oœstrus, postœstrus, diœstrus et anœstrus.

Le **præstrus** est, comme chez le chien, associé à une croissance de la concentration plasmatique d'oestradiol. Cette phase du cycle passe souvent inaperçue et dure, lorsqu'elle existe, 1 à 2 jours.

L'**oestrus** correspond au stade de l'acceptation du mâle. Le comportement de la chatte lors de cette phase est caractéristique. Elle se manifeste par des vocalises, une lordose, des roulades, une déviation de la queue. Ce stade correspond à la phase de sécrétion oestrogénique (Figure 6). La durée de l'oestrus est variable, pouvant aller de 2 à 19 jours, et dépend de l'ovulation. Le pic de LH provoquant l'ovulation est déclenché par le coït chez la chatte. L'augmentation de la concentration en LH est proportionnelle au nombre de copulations. Ainsi, un coït peut ne pas être suffisant à déclencher l'ovulation. Néanmoins, une ovulation spontanée sans copulation peut parfois se produire sous l'effet de phéromones.

En l'absence de coït, la chatte recommence une phase d'oestrus. L'intervalle de temps compris entre deux oestrus successifs, s'appelle le **postœstrus**. Cette phase dure de 8 à 10 jours (Figure 6). Pendant, cette phase, la concentration en oestradiol est plus faible et aucune manifestation comportementale n'est visible.

Le **diœstrus** est la phase qui suit l'oestrus lorsque la chatte a ovulé qu'elle soit gestante ou non. Cette phase correspond à la croissance de la progestéronémie. Elle dure 40 jours chez la chatte non gestante et 60 jours chez la chatte gestante (Figure 6). La physiologie endocrine de la gestation est la même que chez la chienne.

Finalement, la phase d'**anœstrus** correspond à un repos sexuel comme chez la chienne.

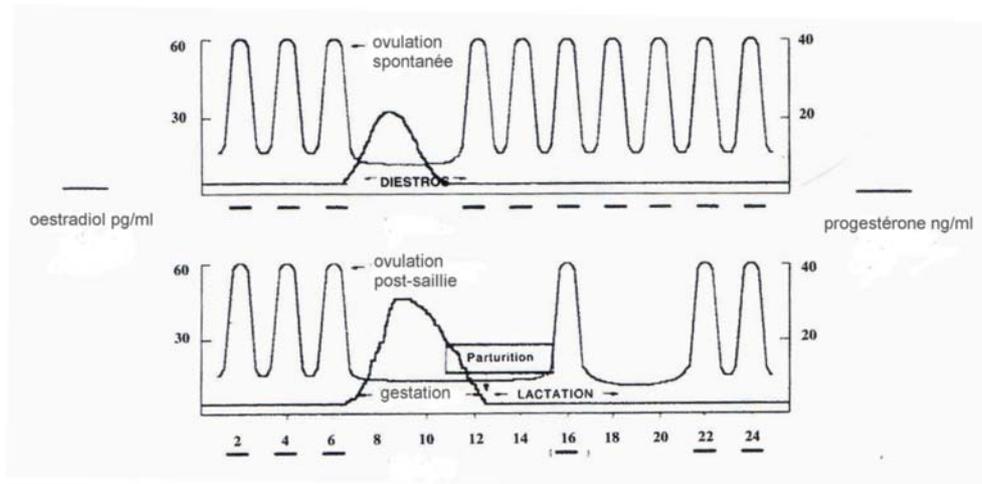


Figure 6 : Cycle oestral de la chatte. (69)

### La gestation

La gestation chez la chatte a une durée de  $65,8 \pm 2$  jours en moyenne à partir de la saillie. L'implantation s'effectue 12 à 13 jours après le coït fécondant. Le retour en chaleur s'effectue dans les dix jours à un mois après le sevrage et parfois même pendant l'allaitement.

La progestérone est sécrétée jusqu'à la fin de la gestation, avec un pic de sécrétion entre le 17<sup>ème</sup> jour et le 25<sup>ème</sup> jour après ovulation. La progestéronémie diminue ensuite progressivement jusqu'à la mise bas. Néanmoins, contrairement à la chienne, la chute de la progestéronémie à une valeur basale n'est pas indispensable pour déclencher la mise bas. Chez la chatte, c'est le corps jaune qui est responsable essentiellement du maintien de la gestation. L'ovariectomie est donc abortive à tous les stades de gestation. La prolactine est sécrétée à partir du 35<sup>ème</sup> jour de gestation. La relaxine et les prostaglandines interviennent également ; elles sont sécrétées de la même manière que chez la chienne.

## L'avortement provoqué chez la chienne

### Les différentes hormones abortives

### Importance quantitative de l'avortement

L'avortement est un motif de consultation fréquent. Environ 100 000 chiennes sont avortées par an en France. (113) De manière générale, les chiots ne sont tout simplement pas désirés par les propriétaires. Parfois des causes médicales peuvent y contraindre : chienne en mauvais état général, disproportion entre le mâle et la femelle, bassin anormal ou fracturé. L'attente des propriétaires par rapport à un protocole d'avortement est l'utilisation d'une molécule efficace avec une grande sécurité pour la chienne et sans effets secondaires gênants, à un coût raisonnable. Pour le praticien les objectifs sont les mêmes mais en plus le souhait d'un protocole facile d'utilisation et rapide.

### Précautions préalables

De manière préalable à un avortement, il peut être utile de s'assurer que la chienne est réellement gestante. En effet, il semblerait que seulement 38% des chiennes présentées à la

consultation pour avortement soient réellement gestantes. (28) Le recueil des commémoratifs avec les propriétaires est essentiel. Il a pour but d'évaluer si la chienne a réellement été en chaleur et si le propriétaire a vu l'accouplement.

Il est toujours conseillé d'effectuer un frottis vaginal si un doute existe. En effet, dans la majorité des cas, on peut retrouver des spermatozoïdes ou leur tête 24 à 36 heures après l'accouplement. Cependant, l'absence de spermatozoïdes sur le frottis n'exclut pas avec certitude l'absence d'un rapport. Par ailleurs, le frottis vaginal permet de déterminer le stade du cycle de la chienne. Si le frottis présente des cellules kératinisées à plus de 80% alors la chienne est vraisemblablement en oestrus et un rapport a pu avoir lieu. (30)

Un dosage de progestérone peut également être réalisé. Si celui-ci est inférieur à 2ng/mL, la chienne n'a pas encore ovulé et ses chances d'être gestante sont quasi nulles. (113) Dans le cas inverse, le risque d'être gestante existe et l'avortement peut être réalisé. Néanmoins, ces examens ne doivent pas être considérés comme un diagnostic de gestation précoce, ils permettent juste d'affirmer si le risque d'une gestation existe ou non. Dans le cas d'un doute, il est parfois opportun d'attendre environ un mois pour pouvoir réaliser de façon certaine le diagnostic de gestation.

### Les différentes hormones

Le traitement de choix de l'avortement était jusqu'à présent l'ovariohystérectomie. (30, 70, 113) Elle est efficace et évite des récurrences d'affections de l'appareil génital. Néanmoins, de nombreux propriétaires refusent une intervention chirurgicale et préfèrent que leur chienne reste fertile.

Plusieurs molécules, alternatives au geste chirurgical, ont été utilisées pour l'avortement avant l'apparition de l'aglépristone. Elles présentent toutes des inconvénients annulant largement chacun de leurs avantages.

### Les oestrogènes

Les oestrogènes peuvent être utilisés pour l'avortement précoce, dans les 15 premiers jours de gestation. En effet, dans les dix premiers jours suivant l'ovulation, les embryons se trouvent dans l'oviducte et ne sont pas encore implantés dans l'utérus. L'administration d'oestrogènes à des doses élevées provoque une rétention des embryons par l'oviducte et empêche ainsi leur nidation entraînant un arrêt de la gestation. Puis, les 5 jours de gestation suivants, les embryons s'implantent dans l'utérus. L'administration d'oestrogènes à ce moment de la gestation perturbe la croissance des glandes utérines et donc empêche l'embryon de se développer normalement.

Plusieurs préparations à base d'oestrogènes ont été utilisées. Le **benzoate d'oestradiol** est utilisé à raison de 0,01 mg/kg en SC 3 fois à 48 h d'intervalle au plus tard 18 jours après la saillie. (28, 40, 96) En effet, plus l'avortement est réalisé tard, plus il faut augmenter les doses de benzoate d'oestradiol pour être efficace. Le **cypionate d'oestradiol** a également été utilisé de 0,022 à 0,044 mg/kg en IM en une seule fois (28, 30, 70, 96, 113). L'utilisation du diethylstilbestrol s'est montrée inefficace. (70)

Malgré une efficacité excellente pour les deux premières molécules, des effets secondaires importants ont été notés avec un risque d'aplasie médullaire (thrombocytopénie, leucopénie, anémie importante) pouvant être irréversible et fatale, un risque d'hyperplasie glandulo-kystique, et surtout un risque de pyomètre avec une incidence de 7,3%. (28) L'administration d'oestrogènes pendant le metœstrus devient fortement déconseillée puisque la dose utilisée doit être plus élevée et l'incidence d'apparition d'un pyomètre approche alors de 25%. (28) De plus, lors de l'administration d'oestrogènes, la chienne attire les mâles pendant 7 à 10 jours. Finalement, une infertilité irréversible d'origine centrale (hypophysaire ou hypothalamique) liée à l'administration d'oestrogènes est décrite. (113) Ainsi, malgré une

efficacité intéressante, les oestrogènes sont dangereux pour la chienne et ne peuvent être utilisés qu'avant un diagnostic de gestation de certitude, donc parfois inutilement.

Le **tamoxifène** est un antioestrogène utilisé chez la femme. Chez le chien, il possède une activité au contraire oestrogénique. Cette molécule est efficace en oestrus et en tout début de metœstrus car elle altère le transit de l'ovocyte dans l'oviducte et interfère avec l'implantation. Elle est utilisée à 1 mg/kg deux fois par jour pendant 10 jours. (28, 70) Malheureusement ce traitement entraîne de nombreuses anomalies au niveau du tractus génital. En effet, dans une étude réalisée en 1988, sur 30 chiennes recevant du tamoxifène aux doses décrites, il a été montré que ce protocole ne pouvait être recommandé car l'apparition de pyomètre (25%) et de kystes ovariens (13%) était trop fréquente à l'arrêt du traitement. (9)

### Les embryotoxiques

L'**épostane**, un inhibiteur de la stéroïdogénèse, a également été utilisé pour l'avortement très précoce. Il peut être utilisé oralement à des doses variant de 50 à 300 mg pendant 7 jours après la fin des chaleurs. Son efficacité serait alors de 100%. (28) Par contre, si l'administration est réalisée en milieu d'oestrus, les échecs constituent alors 13 à 50 % des cas. En forme injectable il peut être administré à des doses de 15 à 25 mg/kg après la fin des chaleurs. Dans ce cas, sa tolérance locale est très mauvaise avec des risques importants d'abcès au niveau du site d'injection. (40) Son administration, pour être réellement efficace, n'est intéressante qu'à une certaine période précise du cycle et cette molécule est donc finalement très peu utilisée. De plus très peu d'études ont été réalisées sur son utilisation. Finalement, cette molécule a été retirée du marché vétérinaire pour ses effets secondaires.

### Les glucocorticoïdes

Les **glucocorticoïdes** administrés à partir du 30<sup>ème</sup> jour de la gestation entraînent une diminution de la sécrétion de progestérone. Le mécanisme semble mal connu. La dexaméthasone à la posologie de 0,02 mg/kg à 0,2mg/kg en *PO* ou *IM* 2 à 3 fois par jour

pendant 7 à 10 jours serait lutéolytique. (28, 96) L'avortement avec ce type de protocole est observé très tardivement jusqu'à parfois 15 jours après le traitement. D'une manière générale, peu d'études ont été réalisées sur l'avortement de la chienne avec les glucocorticoïdes ; ils restent donc d'utilisation confidentielle dans cette indication.

### Les prostaglandines F2 $\alpha$

Les **prostaglandines F2 $\alpha$**  provoquent un arrêt de synthèse de progestérone pendant la gestation par action lutéolytique en réduisant le débit sanguin au niveau du corps jaune. De plus elles sont contracturantes sur l'utérus. Elles sont efficaces dans la seconde moitié de la gestation. Un diagnostic de gestation par échographie abdominal à environ 30 jours est intéressant avant l'utilisation de ces molécules. La prostaglandine naturelle et les prostaglandines F2 $\alpha$  de synthèse (le cloprosténol par exemple) sont les molécules utilisées. La prostaglandine F2 $\alpha$  naturelle est utilisée de 0,1 à 0,25 mg/kg deux fois par jour en SC pendant 5 à 7 jours et le cloprosténol à 2.5  $\mu$ g/kg en SC deux fois à 48 heures d'intervalle. (14, 28, 30, 40) Ces molécules se sont montrées efficaces à 100% mais uniquement si des administrations répétées sont réalisées. (96)

Des effets secondaires transitoires sont notés dans les trente minutes qui suivent les injections tels qu'un ptyalisme, des vomissements, une hypothermie, des tremblements et des diarrhées. Une hospitalisation de la chienne pendant le traitement est donc recommandée. L'utilisation d'agents parasympatholytiques (atropine, bromure de prifinium ou butylscopolamine) peut être utile pour éviter ces effets secondaires. (14, 40, 70, 113) Il a été montré que le cloprosténol entraînait moins d'effets secondaires que la prostaglandine naturelle F2 $\alpha$ . (28) Dans les deux cas, les prostaglandines F2 $\alpha$  n'entraînent aucun effet secondaire à long terme.

#### 1.2.2.1.3.5 Les antiprolactiniques

Les **antiprolactiniques** suppriment la sécrétion du facteur lutéotrophique dans la deuxième moitié de la gestation. Ce sont soit des dopaminergiques comme la bromocriptine et la

cabergoline qui inhibent la sécrétion de prolactine par l'hypophyse, soit des antagonistes de la sérotonine comme la métergoline. La sérotonine, elle, inhibe la sécrétion de dopamine.

La bromocriptine est utilisée de 0,1 à 0,2 mg/kg pendant 6 jours en IM. La cabergoline est utilisée à la dose de 1,65 µg/kg en SC pendant 5 à 6 jours ou à la dose de 5 µg/kg *PO* une fois par jour pendant 5 jours. La métergoline est utilisée à la dose de 0,4 à 0,5 mg/kg *PO* pendant 5 jours. (28)

De nombreux effets secondaires sont observés avec la bromocriptine (vomissements, abattement et anorexie). Les taux de réussite avec la métergoline se sont montrés faibles. La cabergoline semblerait plus efficace et mieux tolérée mais dans tous les cas les résultats sont variables avec ces molécules. Elles sont d'ailleurs d'autant plus efficaces qu'elles sont utilisées tardivement au cours de la gestation (au-delà de 40 jours de gestation) mais dans ce cas, l'expulsion des fœtus morts a lieu ce qui peut être déplaisant pour le propriétaire. De plus aucune forme injectable n'est commercialisée en France.

Une association cabergoline-cloprosténol a été décrite en 1996 sur 5 chiennes. L'étude a montré qu'elle permettait de diminuer les doses respectives des deux médicaments. Ainsi, la cabergoline a été administrée *PO* à 5µg/kg/j à partir du 25<sup>ème</sup> jour de gestation post-LH, puis le cloprosténol à 1µg/kg en SC toutes les 48 heures et ceci jusqu'à ce que la résorption fœtale ait été observée à l'échographie abdominale. L'efficacité était de 100% et aucun effet secondaire n'a été observé. (92)

### Les analogues de la GnRH

Les **analogues de la GnRH** provoquent une chute de la progestérone. Néanmoins elles ne sont efficaces que dans 50 % des cas et peuvent provoquer des chocs anaphylactiques. Pour l'instant leur utilisation est uniquement expérimentale. (40)

Dans tout protocole d'avortement quel qu'il soit, il est toujours préférable de vérifier que l'avortement a bien eu lieu par un examen échographique au moins une semaine après le

traitement. En l'absence d'appareil échographique, le dosage de progestérone peut être réalisé. Hormis le cas de l'utilisation de l'aglépristone (que nous présenterons au paragraphe 1.2.2.2.2.), une progestéronémie basale tend à démontrer la réussite du traitement. L'emploi de ces molécules à l'aveugle n'est pas conseillé.

En conclusion, aucune des molécules énumérées précédemment ne répond entièrement aux demandes du propriétaire et du praticien. Elles possèdent toutes des effets secondaires non négligeables et constituent des protocoles parfois compliqués. Aucune ne peut non plus être utilisée à tout stade de gestation.

## Les protocoles d'avortements avec les antiprogestérones

### La mifépristone

Il a été montré chez le chien en 1991, que la mifépristone pouvait être utilisée à des fins abortives à des doses variant de 10 à 20 mg/kg en SC en une seule injection entre le 11<sup>ème</sup> et 56<sup>ème</sup> jour de gestation. (97) Ce protocole a été efficace sur 75 % des chiennes.

L'administration orale de mifépristone à 20mg/kg entre le 35<sup>ème</sup> et 39<sup>ème</sup> jour de gestation a été réalisée un an plus tard sur 4 beagles. Pour toutes les chiennes une deuxième administration a dû être réalisée pour que l'avortement soit complet dans les 11 jours qui suivaient la première administration. (75) D'autres études ont montré l'intérêt de cette molécule à raison de 5 mg/kg *PO* en deux prises quotidiennes pendant 5 jours du 32<sup>ème</sup> au 37<sup>ème</sup> jour de gestation. L'avortement s'est révélé complet sur toutes les chiennes entre 3,5 jours et 4,5 jours après le début du traitement. (15) Une autre étude a montré l'efficacité de cette molécule à la dose de 10 mg/kg chez la chienne et s'est montré d'efficacité moindre chez la chatte. (97)

Dans tous ces cas, les traitements se sont révélés sans effets secondaires. Le développement parallèle d'une molécule proche à AMM vétérinaire, l'aglépristone, a permis de mettre au point plusieurs protocoles d'avortement.

## L'aglépristone

Le protocole classiquement utilisé pour l'aglépristone, est l'utilisation de deux injections à 24 heures d'intervalle par voie SC à raison de 10 mg/kg soit 0,33mL par injection. Ce protocole a été administré par Fieni *et al.* en 1996 sur 104 chiennes. (41) Les chiennes ont été avortées à des stades différents de gestation : du 1<sup>er</sup> au 55<sup>ème</sup> jour post saillie. Dans tous les cas la vacuité utérine a été observée à l'échographie entre 1 et 7 jours après la première injection d'aglépristone. La valeur médiane de délai d'obtention de l'avortement était de 4 jours.

## Les variations hormonales suite à l'utilisation des antiprogestérones

Concannon *et al.* ont montré en 1990 avec l'utilisation de la mifépristone, que l'avortement se provoquait malgré une concentration élevée de progestérone plasmatique. (15) Dans l'étude de Galac *et al.* en 2000, il a également été montré, qu'avec l'aglépristone, les valeurs de progestérone restaient élevées pendant l'avortement. (50)

L'administration d'aglépristone en début de metœstrus sur des chiennes non gestantes, a montré que les variations hormonales de progestérone et de prolactine étaient les mêmes que sur une chienne non traitée. Les valeurs de progestérones plasmatiques diminuaient juste un peu plus rapidement quelques jours après l'administration d'aglépristone. (51)

Fieni et al, en 2001, ont comparé les variations hormonales suite à des avortements réalisés avec de l'aglépristone sur 10 chiennes, avec les variations hormonales physiologiques en gestation sur 4 chiennes. (39) Ils ont montré que, lorsque l'aglépristone était utilisée en début de gestation (J12), aucune variation hormonale n'était observée (Figure 7). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'hypothalamus pourrait être peu réactif en début de gestation et l'inhibition de ses récepteurs à la progestérone par l'aglépristone n'entraînerait pas de stimulation excessive.

Ils ont également constaté, comme pour les études précédentes, que lors d'administration d'aglépristone en fin de gestation, l'expulsion des fœtus se produisait malgré un taux plasmatique élevé en progestérone. (39) Il a par ailleurs été observé sur les chiennes en fin de gestation que le taux en prostaglandines augmentait lors de l'avortement malgré un taux en ocytocine inchangé. Cette observation peut certainement être rapprochée de l'effet stimulateur indirect sur l'accumulation de prostaglandines de la mifépristone, démontré chez la femme, doublé par la sensibilisation de l'utérus à l'action de ces prostaglandines permettant ainsi sa contraction. De plus, il semblerait, qu'elle permette une dilatation du col utérin. (103)

En conclusion, en présence d'aglépristone, l'endomètre mime donc une situation d'absence de progestérone, son métabolisme n'est alors plus suffisamment stimulé ce qui provoque la mort puis la résorption ou l'expulsion du *conceptus*. La lutéolyse qui suivrait l'administration d'aglépristone serait liée au relargage de prostaglandines par l'utérus.

L'utilisation d'aglépristone à la mi-gestation provoque également dans les 24 heures suivant son administration une augmentation de la concentration plasmatique en prolactine comme ce qui est observé lors de la mise bas. En effet, l'aglépristone en se fixant sur les récepteurs de la progestérone au niveau de l'hypothalamus mime une diminution de la progestérone et induit un relargage de prolactine (Figure 7). (39, 50)

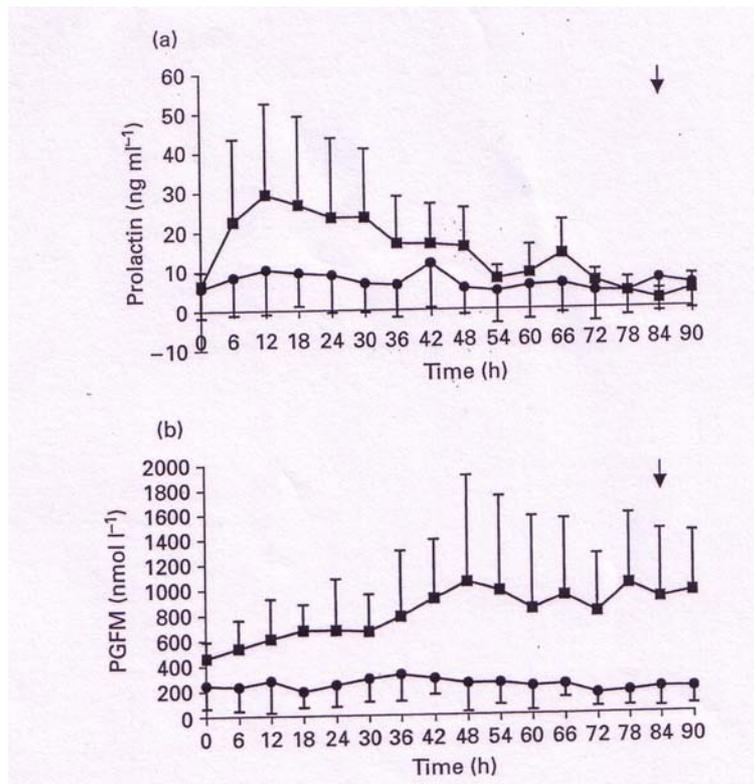


Figure 7 : Variations de la prolactine et des prostaglandines lors de l'administration d'aglépristone pour l'avortement sur des chiennes en début de gestation (rond) et en fin de gestation (carré). L'heure 0 correspond à l'injection d'aglépristone et la flèche représente le moment d'expulsion des fœtus. (39)

Cet effet central n'est sans doute pas le seul ; il a été montré que la mifépristone avait également une action antigonadotrophique sur la femme non gestante en inhibant la sécrétion de LH. (103)

## Efficacité et limites de l'aglépristone

### Taux de réussite

Les diverses études utilisant la mifépristone ont montré son efficacité avec une absence d'effet secondaire associé. (15, 75) L'administration d'aglépristone chez des chiennes entre J0 et J20-25 de gestation après saillie (donc souvent sans diagnostic de certitude) provoque l'avortement dans 100% des cas. Le taux de réussite avec l'utilisation de l'aglépristone chez des chiennes dont la gestation est plus avancée (et donc confirmée) est de 95,7% avec un avortement en moins de 7 jours. La moitié des chiennes avortent dans les 4 jours suivant la première injection. Ce délai est nettement plus court que ce qui est observé avec l'utilisation de prostaglandines. (41, 50)

### Spectre d'action

L'utilisation d'aglépristone sur des chiennes non gestantes en début de metœstrus n'a montré aucun effet secondaire et n'a entraîné aucune anomalie. Il n'a été observé qu'un raccourcissement de l'interœstrus sans modification de la fertilité. L'utilisation de l'aglépristone sans certitude de diagnostic de gestation (possible en consultation), peut donc être réalisé sans conséquences pour la chienne. (51) Lors de l'utilisation de l'aglépristone

dans l'avortement tardif (au-delà de 25 jours de gestation), les effets secondaires existent mais restent rares (Paragraphe 1.2.2.4.3).

Fieni *et al.* en 2000 ont montré que l'utilisation de l'aglépristone en début de gestation provoquait une résorption embryonnaire et que l'utilisation en fin de gestation provoquait l'avortement. Ainsi, l'aglépristone est efficace à tous les stades de gestation. (39)

#### Effets secondaires

Chez 33% des chiennes en gestation avancée et confirmée (après 25 jours post-saillie), des écoulements vulvaires de couleur marron sont observés de manière non pathologique dans les 72-96 heures après le début du traitement. (41) La prévalence des infections utérines (pyomètres et endométrites) chez les chiennes traitées est de 5,7 %. (41) Elles peuvent alors être traitées soit à l'aide de prostaglandines soit par une association d'antihémorragiques utérins et d'amoxicilline. Dans tous les cas les signes de métrites disparaissent après traitement. Ces observations lors de cette étude sont étonnantes, puisque l'aglépristone est également utilisée dans le traitement du pyomètre (Paragraphe 1.3.2.2.). Néanmoins, ces taux d'infections utérines sont plus faibles que lors de l'utilisation d'autres molécules abortives. En effet, avec l'utilisation des oestrogènes, le risque de développer une infection utérine est de l'ordre de 10-15%. (40, 41) Avec les prostaglandines le risque serait de 2-5%. (41)

Cependant, les symptômes observés à la suite de l'administration d'aglépristone sont rares ; pour certaines chiennes de l'excitation associée ou non à un essoufflement sont constatés. (41) De manière générale, une discrète hypothermie est notée dans les 48 heures suivant l'avortement. Dans de rares cas, il peut être observé une anorexie, un abattement voire même des troubles gastro-intestinaux de manière très passagère. (38) Une hypertrophie mammaire et une lactation transitoire peuvent être observées sur des chiennes dont l'avortement est réalisé tardivement. (96, 113) A long terme ce traitement abortif n'a aucun effet sur la fertilité de la chienne. Il semblerait juste que le premier inter œstrus suivant le traitement soit raccourci. (40, 41, 96)

En conclusion, l'aglépristone montre un large spectre d'activité pour l'avortement (J0-J55) avec une efficacité excellente. Le protocole d'utilisation est simple et l'avortement est rapide avec aucun effet secondaire notable. Son utilisation paraît nettement plus intéressante et recommandée que tous les autres protocoles déjà utilisés.

## Association des antiprogestérones et des prostaglandines F2 $\alpha$

### La mifépristone et les prostaglandines F2 $\alpha$

L'association de mifépristone et de prostaglandine pour l'avortement a été réalisée chez la femme en 1990. (102) Les femmes ont reçu de la mifépristone avant leur 45<sup>ème</sup> jour de grossesse, à la dose de 600mg puis une administration intra-vaginale d'analogue de prostaglandine 36 à 48 heures plus tard. Ce protocole se montra efficace dans plus de 95 % des cas alors que l'utilisation de la mifépristone seule, chez la femme, était efficace à 90 %. Elle a également montré que les effets secondaires engendrés par les prostaglandines (vomissements, nausées, douleurs abdominales, diarrhée) étaient nettement amoindris en association avec la mifépristone. L'expulsion du *conceptus* serait également plus rapide avec des doses plus élevées de prostaglandines mais la durée des saignements était plus longue. L'inconvénient de cette méthode est que l'utilisation de prostaglandines nécessite une surveillance accrue de la patiente dans les 4 heures suivant leur administration. (102, 104)

Récemment, Hamoda *et al.* ont montré qu'il était possible de réaliser l'avortement en associant la mifépristone à la dose de 200mg et la misoprostol à la dose de 600  $\mu$ g sous forme orale sublinguale. (58) Il n'y a eu aucune différence significative au niveau de l'efficacité entre l'administration de la prostaglandine sous forme sublinguale ou sous forme intra-vaginale. L'administration sublinguale est ainsi plus pratique et moins contraignante pour les femmes.

## L'aglépristone et les prostaglandines F2 $\alpha$

Chez la chienne, le protocole associant des antiprogestagènes et des prostaglandines a également été réalisé. L'aglépristone est administrée à la posologie de 10 mg/kg deux fois à 24 heures d'intervalle, puis le cloprosténol (prostaglandine de synthèse) à raison de 1,5  $\mu$ g/kg deux fois à 24 heures d'intervalle, commençant 24 heures après la deuxième injection d'aglépristone. (64)

Ainsi, l'intérêt d'associer ces deux molécules est d'assurer un avortement complet surtout lorsque l'interruption de la gestation est souhaitée tardivement. L'efficacité est accrue et le risque de contamination bactérienne de l'utérus et de développement de métrite est amoindri. En effet, les effets secondaires des prostaglandines sont dépendants des doses administrées et l'association de ces molécules avec l'aglépristone permet donc d'en diminuer la posologie et d'éviter ces effets néfastes.

La plupart des études concernant l'avortement induit par les antagonistes de la progestérone sont réalisées sur la chienne. Néanmoins, l'avortement peut être réalisé également chez la chatte.

## L'avortement provoqué chez la chatte

### Indications de l'avortement chez la chatte

La demande pour l'avortement dans l'espèce féline est rare. En effet, la stérilisation chez la jeune chatte est presque systématiquement demandée par les propriétaires. Pour les chattes non stérilisées, le motif d'un avortement est demandé la plupart du temps en fin de gestation.

En effet, contrairement à la chienne, le propriétaire constate rarement une saillie et ne se rend compte de la gestation de la chatte que lorsque son abdomen devient distendu. Dans ce cas, les propriétaires, de manière générale, préfèrent soit attendre la mise bas, soit réaliser une ovariohystérectomie. (39)

### Les molécules abortives utilisées chez la chatte

Dans les rares cas où le propriétaire désire un avortement, les molécules utilisées sont les mêmes que chez la chienne. En effet, la physiologie endocrine de la gestation offre de fortes ressemblances entre les deux espèces, donc toute molécule abortive chez la chienne l'est aussi chez la chatte. Mais la pratique étant limitée, peu d'expériences et d'études sont réalisées dans ce domaine. (39)

D'une manière générale, les prostaglandines F2 $\alpha$  naturelles sont utilisées à la dose de 0,5 à 1 mg/kg en SC deux fois à 24 heures d'intervalle à partir du 40<sup>ème</sup> jour de gestation. (71) Les effets secondaires observés sont les mêmes que chez la chienne. La cabergoline peut également être utilisée en SC à 1,65  $\mu$ g/kg toutes les 24 heures pendant 5 jours à partir de 30 jours après le rapport. Elle est efficace (53, 71) mais, une fois encore, cette molécule n'est pas commercialisée en France. Ainsi, l'aglépristone pourrait présenter une bonne alternative.

### Utilisation de l'aglépristone

En 2005, Georgiev *et al.* ont étudié l'administration d'aglépristone à partir du 25<sup>ème</sup> jour de gestation chez 23 chattes. (53) Elles ont reçu 10 mg/kg d'aglépristone, deux fois à 24 heures d'intervalle. Le traitement s'est avéré efficace à 87%. Seulement deux chattes ont présenté des écoulements vulvaires et aucun autre effet secondaire n'a été noté. Concernant le statut hormonal des animaux traités, la progestéronémie n'a pas été affectée par l'administration de l'aglépristone.

Ainsi, comme chez la chienne, l'utilisation de l'aglépristone est efficace et présente une très bonne innocuité pour l'avortement. Néanmoins la demande étant rare chez cette espèce, son utilisation reste limitée.

## Conclusion

L'aglépristone semble être la molécule de choix pour l'avortement. Son utilisation est simple, rapide et efficace avec peu d'effets secondaires. Son association avec les prostaglandines chez la chienne peut permettre de réduire le risque d'infection utérine associée. Néanmoins, ce protocole devient alors plus lourd avec des risques d'apparition de signes gastro-intestinaux en relation avec ces molécules. De plus, il faut retenir que le risque de métrite avec l'utilisation de l'aglépristone seule reste rare.

Une deuxième indication thérapeutique pour l'utilisation de l'aglépristone mérite d'être présentée de manière approfondie. De nombreuses études et des protocoles validés, permettent en effet d'administrer l'aglépristone en cas de pyomètre.

## L'aglépristone et le traitement médical du pyomètre

Le pyomètre est une infection utérine bactérienne provoquant l'accumulation de pus dans la lumière utérine. (31, 45) Il est fréquent chez la chienne et plus rare chez la chatte. Cette affection se caractérise par une accumulation de liquide dans la lumière utérine.

La plupart des études réalisées sur la physiopathologie et sur le traitement du pyomètre sont effectuées sur la chienne. Ainsi, l'étude de l'origine de cette affection et de l'intérêt de l'utilisation des antiprogéstérones dans son traitement, seront réalisés sur le modèle de la chienne. Néanmoins, les cycles sexuels de ces deux espèces ayant des similitudes, ce qui est envisagé pour la chienne, peut être certainement adapté en première intention à la chatte.

### La physiopathologie du pyomètre

Le pyomètre est l'affection utérine la plus courante chez les chiennes d'âge moyen. Il peut entraîner des conséquences systémiques importantes pouvant être fatales pour la chienne. Les symptômes classiquement observés sont une polyurie-polydipsie, une anorexie, des vomissements, des pertes vaginales et une distension abdominale.

Une étude en 1998 réalisée sur 953 cas de pyomètres et 10 660 chiennes témoins avait pour objectif de déterminer les risques prédisposant à l'apparition d'un pyomètre. (89) Il a été montré que le pyomètre était une maladie de l'adulte (âge moyen de 8,5 ans) et qu'il était plus fréquent chez la chienne nullipare. Il existe peu de prédisposition raciale, il semblerait simplement que les chiennes croisées développent moins de pyomètre que les chiennes de race. Finalement, les traitements hormonaux à base d'oestrogènes chez la jeune chienne constituent un risque important d'apparition de pyomètre.

Le déterminisme du pyomètre en terme de mécanismes impliqués dans son apparition reste mal connu mais de nombreuses hypothèses font intervenir les hormones. Dans une étude réalisées en 1997 sur 369 chiennes atteintes de pyomètres, 58 % étaient en metœstrus (c'est à

dire sous imprégnation progestéronique). Il est donc usuel de considérer cette imprégnation hormonale comme un facteur prédisposant à l'infection utérine. (7)

## L'influence hormonale

### La progestérone

Pendant les 9 à 12 semaines qui suivent l'ovulation, de manière physiologique la chienne sécrète de la progestérone. C'est le stade de **metœstrus**, pendant lequel la progestérone excède souvent un seuil de 40 ng/ml (Paragraphe 1.2.1.1.1.). La progestérone influence et stimule la sécrétion et la croissance des glandes endométriales et supprime l'activité contractile du myomètre. De plus elle provoque une diminution des réponses immunitaires locales et une fermeture du col utérin. Les sécrétions glandulaires s'accumulent dans l'utérus ; ces sécrétions constituent un milieu de culture possible pour les bactéries, pouvant engendrer ainsi un pyomètre. (45)

La plupart du temps, une **hyperplasie glandulo-kystique** précède l'apparition du pyomètre. Il semblerait que cette lésion soit une réponse exagérée de l'utérus aux stimuli de la progestérone pendant les phases lutéales des cycles sexuels. (31) Sous l'imprégnation répétée de progestérone l'endomètre s'épaissit de par une augmentation en taille et en nombre des glandes endométriales qui à terme finissent par s'enkyster. Il se produit une métaplasie

squameuse de la surface épithéliale avec des cellules épithéliales muqueuses qui deviennent tortueuses et leur cytoplasme qui s'hypertrophie. Le stroma devient œdémateux et une infiltration de cellules inflammatoires peut survenir. Le myomètre devient fin et s'atrophie. L'hyperplasie glandulo-kystique peut entraîner une sécrétion de fluide visqueux stérile dans la lumière de l'utérus. Cette lésion se dénomme un **hydromètre** ou **mucomètre** selon le degré d'hydratation du fluide contenu dans l'utérus.

Il a été montré que l'administration expérimentale d'acétate de medroxyprogesterone, molécule classiquement utilisée pour arrêter les chaleurs, engendrait une accumulation de fluide dans la lumière utérine. (23) Dans une autre étude, il a été montré que 100% des chiennes ayant reçues un traitement à la medroxyprogesterone développaient soit un pyomètre soit une hyperplasie glandulo-kystique. (17)

Il a souvent été dit que l'hyperplasie glandulo-kystique de l'utérus pouvait être à l'origine d'un pyomètre. De Bosschere *et al.* en 2001 pensaient au contraire que ces deux affections étaient deux entités différentes et que l'une n'entraînait pas l'autre. (18) En effet, les deux entités se produisent sur des chiennes de la même tranche d'âge et au même moment du cycle. Ceci n'est pas en faveur d'une relation causale entre ces deux affections. Néanmoins, la prédisposition d'apparition de pyomètre chez la chienne atteinte d'une hyperplasie glandulo-kystique ne peut être exclue. Histologiquement ces deux entités sont similaires avec une hyperplasie de l'endomètre et une atrophie du myomètre. (18) Une prolifération importante de fibroblastes dans le stroma a également été notée. Dans les cas de pyomètre la réaction inflammatoire de l'utérus est nettement plus importante.

Ces similitudes histologiques et épidémiologiques, malgré des divergences en terme de gravité de lésion et de répercussion clinique (l'hyperplasie glandulo-kystique ne s'exprime pas cliniquement), rendent séduisante la modélisation du développement du pyomètre en 2 phases : la première, asymptomatique (hyperplasie glandulo-kystique), et la seconde, liée à l'âge et à l'imprégnation répétée de progestérone, traduisant la surinfection bactérienne de l'hyperplasie glandulo-kystique conduisant à son expression clinique (pyomètre). Néanmoins, la distinction entre les deux étant difficile, les anglo-saxons regroupent alors les deux entités sous la forme du « complexe hyperplasie endométriale glandulo-kystique pyomètre » (45).

En conclusion, la progestérone semble admettre un rôle primordial dans le développement du pyomètre. Qu'elle soit endogène ou exogène, elle peut à terme engendrer une hyperplasie glandulo-kystique et très probablement prédisposer à l'apparition d'un pyomètre.

### Les oestrogènes

Une imprégnation concomitante ou préalable d'oestrogènes est susceptible de potentialiser le développement d'un pyomètre. Il est classiquement observé que des injections d'oestrogènes en grande quantité induisent des pyomètres. Des kystes folliculaires ou une tumeur oestrogéno-sécrétante peuvent également conduire à l'apparition d'un pyomètre. Néanmoins, le mode d'action et le rôle de ces hormones restent controversés et difficiles à expliquer. (45) De nombreuses études ont porté sur le rôle de ces oestrogènes dans l'apparition de cette affection.

Les oestrogènes induisent l'augmentation en nombre des glandes endométriales alors que la progestérone induit la croissance et la sécrétion de ces glandes. Pendant le cycle sexuel, l'augmentation de la progestéronémie entraîne une diminution de la quantité de récepteurs aux oestrogènes dans l'endomètre. En cas d'hyperplasie glandulo-kystique, il semblerait que ce mécanisme soit aboli. En effet, dans une étude de De Cock *et al.* il a été montré que lors d'hyperplasie glandulo-kystique, la quantité de récepteurs aux oestrogènes dans l'utérus était plus importante que dans l'utérus d'une chienne normale en metœstrus. (20) Ainsi, lors d'hyperplasie glandulo-kystique de l'utérus, l'endomètre est probablement plus sensible à de faibles taux d'oestrogènes plasmatiques.

Les glandes endométriales continuent donc à proliférer alors qu'elles sont déjà sous imprégnation de progestérone. Il semblerait même que ce soit l'imprégnation importante de progestérone qui soit à l'origine de l'augmentation des récepteurs aux oestrogènes, puisque les chiennes ayant été traitées avec des progestatifs sont celles qui possèdent le plus de récepteurs aux oestrogènes. (20) De plus, il a été montré que l'administration d'oestrogènes augmentait les effets stimulants de la progestérone sur l'utérus. Ainsi, l'oestrogène en

association avec la progestérone a un rôle important dans le développement d'hyperplasie glandulo-kystique de l'utérus. (20)

### Hormone et Facteur de croissance

Chez la chienne, il a été montré que la progestérone induisait la sécrétion de GH (Growth Hormone, hormone de croissance, somatotropine) par la glande mammaire. En effet, en 1994, Selman *et al.* ont injecté à 16 chiennes beagles plusieurs injections d'acétate de medroxyprogesterone ou de proligestone. (99) Chez toutes les chiennes, ces injections ont entraîné une augmentation de la concentration plasmatique en GH, IGF-I (« Insuline-like » Growth Factor I également désigné sous les noms facteur de croissance « insuline-like » I ou somatomédine C) et en insuline. Une hypophysectomie a été réalisée sur les chiennes présentant les taux plasmatiques en GH les plus élevés. Chez ces chiennes, les valeurs de GH n'ont pas diminué suite à la chirurgie, indiquant alors une production ectopique de l'hormone. De plus, il a été montré que cette sécrétion de GH différait de celle de l'hypophyse puisqu'elle était continue alors que la sécrétion centrale est pulsatile. (73)

Parallèlement, toutes les chiennes traitées ont présenté une hypertrophie du tissu mammaire et la moitié d'entre elles ont développé des tumeurs mammaires. A la suite d'une exérèse complète du tissu mammaire de certaines de ces chiennes, une chute rapide de la GH plasmatique a été observée. Une immunoréactivité très élevée pour la GH dans le tissu mammaire de toutes les chiennes traitées fut également constatée. Cette immunoréactivité était négative dans du tissu mammaire normal de chienne témoin. Ainsi, d'après tous ces

éléments, il semblerait que l'apport exogène de progestérone stimule la sécrétion ectopique de GH par le tissu mammaire.

La majorité des effets promoteurs de la GH sur la croissance des tissus sont réalisés grâce à l'IGF-I. La sécrétion de l'IGF-I est directement sous le contrôle de la GH. La progestérone, stimule la sécrétion de GH, qui elle en retour stimule la sécrétion de IGF-I. Ce facteur de croissance est synthétisé dans la plupart des tissus mous et agit de manière générale sur les cellules environnantes de manière paracrine. Le site primordial de synthèse de cette hormone est le foie. (29)

Dans l'endomètre, il semblerait, que les oestrogènes aient également un rôle régulateur de la présence d'IGF-I. Ce dernier possède un potentiel mitotique important sur l'utérus et pourrait jouer un rôle au cours du développement de l'hyperplasie glandulo-kystique. En effet il a été montré que ce facteur était en plus grande quantité dans le stroma de l'utérus de chienne atteint d'hyperplasie glandulo-kystique que dans l'utérus d'une chienne normale en metœstrus. (19) De plus, IGF-I serait probablement un modulateur de l'expression des récepteurs d'oestrogènes et de progestérone dans l'utérus. Ainsi, nous voyons encore l'interaction de la progestérone et des oestrogènes dans l'apparition d'une hyperplasie glandulo-kystique avec l'intermédiaire possible d'un facteur de croissance « insuline-like » (19).

La progestérone, les oestrogènes et l'hormone de croissance semblent jouer un rôle important dans l'apparition du pyomètre. Néanmoins, leurs interactions et leur mode d'action restent mal connus. Pour cela, de nombreuses études ont porté sur la recherche des récepteurs aux oestrogènes et aux progestérones pour essayer de déterminer plus précisément leur rôle.

#### Rôle des récepteurs hormonaux

De Bosschere *et al.* ont montré que la quantité de récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone était accrue chez une chienne ayant une hyperplasie glandulo-kystique par

rapport à une chienne normale. (17) Par contre, chez les chiennes atteintes de pyomètre, il semblerait que les récepteurs aux oestrogènes pourraient être en plus faible quantité que chez les chiennes normales alors que le nombre de récepteur à la progestérone pourrait être nettement plus important. Dans une étude sur 13 chiennes en 1999, il a été montré au contraire que les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone étaient en plus faible quantité dans les utérus de chiennes atteintes de pyomètre que dans les utérus de chiennes normales. (23) Une dernière étude en 2002, a également montré que lors de pyomètre induit expérimentalement par inoculation directe d'*E. Coli* (*Escherichia Coli*) dans une corne utérine de chienne en metœstrus, les récepteurs aux oestrogènes étaient en faible quantité et ceux de la progestérone en quantité augmentée par rapport à la normale. (16) Il semblerait que le profil qualitatif et quantitatif des récepteurs hormonaux présent lors d'un pyomètre serait le même que lors d'une gestation.

Ainsi, le rôle des oestrogènes et de la progestérone est difficile à établir et de nombreuses études restent à réaliser. Il semblerait donc que l'apport d'oestrogènes exogènes favorise le développement d'un pyomètre en sensibilisant l'utérus à la progestérone mais une augmentation des récepteurs aux oestrogènes n'est pas mise en cause dans la physiopathologie du pyomètre comme elle l'est pour l'apparition d'une hyperplasie glandulo-kystique.

Néanmoins, les perturbations hormonales sont essentielles à l'apparition d'un pyomètre. On peut, ainsi, distinguer deux types de pyomètre :

- le pyomètre de la chienne âgée de plus de 6 ans qui en raison de l'exposition répétée physiologique de progestérone risque de développer une hyperplasie glandulo-kystique et donc probablement par la suite un pyomètre.
- le pyomètre de la chienne jeune de moins de 6 ans dont l'utérus n'est pas encore sensibilisé à la progestérone qui est lié à un apport d'hormones exogènes en particulier d'oestrogènes.

Dans les deux cas, les hormones provoquent des modifications importantes de l'endomètre facilitant la surinfection bactérienne.

## Les bactéries

Les bactéries sont présentes de manière physiologique dans le vagin. Lors du proœstrus et de l'oœstrus, ces bactéries colonisent l'utérus car le col est discrètement dilaté permettant ainsi leur ascension. Puis la chienne élimine naturellement cette contamination avant le metœstrus. En cas de pyomètre, des bactéries peuvent être isolées dans 98 % des cas. (47)

Lors de pyomètres, les bactéries fréquemment retrouvées sont celles présentes de manière physiologique dans le vagin. *E. Coli* est retrouvé dans les pyomètres dans 75% des cas. (12) La prédominance de ce germe peut s'expliquer par la proximité des organes génitaux et urinaires avec la zone rectale.

Il existe une prédominance de deux ou trois groupes somatiques d'*E. Coli* retrouvés en cas de pyomètre. On suspecte donc l'existence d'un tropisme particulier et une virulence particulière de certaines souches pour le tractus utérin. En effet, certaines souches d'*E. Coli* appartenant à plusieurs sérotypes O possèdent un antigène capsulaire qui favorise leur adhérence à la muqueuse utérine et qui leur permettent d'exercer leur pouvoir pathogène en provoquant une forte inflammation de l'endomètre. (12)

D'autres bactéries peuvent également être mises en cause tels que des staphylocoques, des streptocoques, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Serratia* et bien d'autres encore. Ces bactéries sont à l'origine d'endotoxines qui sont responsables de la plupart des signes cliniques lors de pyomètre.

En conclusion, le déterminisme du pyomètre est compliqué et de nombreuses choses restent incertaines. La théorie prédominante est que la réponse anormale de l'endomètre à la progestérone rend l'utérus sensible à une infection bactérienne. La progestérone semble donc être essentielle dans la physiopathologie de l'hyperplasie glandulo-kystique et du pyomètre. Cette hypothèse invite donc à considérer l'utilisation des antiprogestérones dans le traitement de ces affections.

### Traitement médical du pyomètre

Le traitement de choix du pyomètre est l'ovariohystérectomie. (31, 86). En effet, il permet la guérison en 15 jours chez plus de 95% des animaux. (42) Le choix d'un traitement médical peut être réalisé lorsque le propriétaire désire que la chienne se reproduise ultérieurement ou lorsque la chienne est trop âgée. Dans ces circonstances il est nécessaire que la chienne soit en bon état. En effet une chienne en état de choc septique doit recevoir une fluidothérapie et une antibiothérapie puis bénéficier d'un geste chirurgical de manière relativement urgente. Le

traitement médical dans ce cas est trop dangereux car la vidange utérine se réalise trop tardivement par rapport à un traitement chirurgical. (31)

Le traitement médical quel qu'il soit, va chercher à contrebalancer l'effet de la progestérone. De nombreux traitements médicaux ont été initialement testés, qu'il s'agisse de l'utilisation d'oestrogènes, d'androgènes, les alcaloïdes de l'ergot ou d'ocytocine. Tous se sont montrés inefficaces. Jusqu'à il y a quelques années, avant l'apparition des antiprogestagènes, le traitement médical de référence était les prostaglandines qui, lui, a démontré une efficacité certaine, tempérée par des effets secondaires indéniables. (88)

### Les prostaglandines F2 $\alpha$

Les prostaglandines ont une action directe sur l'utérus en provoquant une contraction du myomètre et en permettant ainsi l'expulsion du liquide contenu dans l'utérus. Elles diminuent également le taux de progestérone circulant lors du metœstrus en induisant une lyse du corps jaune. Cette diminution de progestérone réduit la stimulation de croissance et de sécrétion des glandes endométriales. Les prostaglandines permettent également une dilatation du col utérin. (31)

### Les indications

Les prostaglandines doivent être utilisées sur des chiennes jeunes et dont le pyomètre a peu de répercussion sur l'état général. En effet, les prostaglandines agissent en 48 heures, donc une chienne en état de choc doit d'abord être prise en charge plus rapidement par une stabilisation médicale du choc puis une chirurgie réalisée le plus tôt possible. (31)

Les prostaglandines doivent être utilisées avec précaution sur les chiennes ayant des pyomètres à col fermé. L'effet de ces molécules sur l'ouverture du col est faible et leur

utilisation sur un col peu ouvert peut engendrer une rupture d'une corne utérine lors de ses contractions et provoquer ainsi une péritonite septique grave. (31, 88)

Il est important d'établir un diagnostic de certitude à l'échographie abdominale. En effet une chienne en bon état général présentant des cornes utérines dilatées peut également être gestante. Dans ce cas, l'utilisation des prostaglandines provoquerait la mort et l'avortement des fœtus. L'utilisation de ces molécules en présence de fœtus momifiés est également contre-indiquée car leur administration pourrait entraîner une déchirure de l'utérus. (31)

### Le protocole d'utilisation

Le traitement classique utilise les prostaglandines naturelles. Le traitement s'effectue sur 7 jours en commençant le premier jour à 0,1 mg/kg en SC une fois puis le deuxième jour à 0,2 mg/kg en SC une fois puis à 0,25 mg/kg par jour du troisième au dernier jour. Ces injections doivent être réalisées le matin pour pouvoir surveiller l'animal suite à l'administration de ces molécules. (31) D'autres protocoles utilisent des doses à 0,5 mg/kg/j pendant 5 jours (88). A la fin du traitement l'état général de la chienne est à réévaluer. Si son état s'est dégradé, l'intervention chirurgicale est fortement recommandée. Si son état est stable, un contrôle une semaine après la fin du traitement est conseillé.

Un protocole alternatif consiste à administrer des prostaglandines jusqu'à ce que les pertes vaginales liées à l'expulsion du contenu utérin cessent. Ce protocole paraît plus délicat puisque de nombreuses chiennes se lèchent la région génitale et la quantité de pertes est ainsi difficile à évaluer. D'autre part, même une fois l'utérus rétabli, la chienne peut parfois présenter toujours des pertes séreuses. (31)

Dans tous les cas, il est fortement conseillé d'administrer des antibiotiques au cours du traitement. Un antibiotique à spectre large et efficace contre *E. Coli* est le plus recommandé comme par exemple les sulfamides potentialisés par la triméthoprime ou l'amoxicilline. Dans certaines études il est même conseillé d'associer des douches vaginales à l'aide de solution de Povidone iodine à 1%. (94)

Le plus adapté est d'utiliser le protocole proposé sur 7 jours. Au bout du 14<sup>ème</sup> jour après le début du traitement, une échographie abdominale est préférable. Si le pyomètre persiste, un deuxième traitement peut être réalisé à raison de 0,25 mg/kg par jour pendant à nouveau 7 jours.

Pendant les traitements aux prostaglandines, il est important de surveiller la chienne. Le plus prudent est d'hospitaliser la chienne pendant au moins les 4 heures suivant les injections. En effet, comme nous l'avons vu pour l'avortement, les prostaglandines présentent de nombreux effets secondaires, qui peuvent être d'autant plus dangereux sur une chienne malade.

#### Les effets secondaires des prostaglandines F2 $\alpha$ (31, 86, 88)

Il est extrêmement rare de ne pas observer d'effets secondaires surtout après la première injection. Le ptyalisme et la polypnée sont les deux symptômes les plus fréquents. Puis, des douleurs abdominales, une tachycardie, une hyperthermie, des vomissements et des défécations peuvent être constatés. Ces réactions apparaissent en général dans les 20 à 30 minutes qui suivent l'injection et disparaissent en 5 à 60 minutes. L'importance de ces symptômes est dépendante de la dose.

D'une manière général, ces effets secondaires diminuent voire disparaissent au fur et à mesure des injections. Il est conseillé de ne pas donner à manger à la chienne dans les 2 à 3 heures qui

précèdent l'administration des prostaglandines et d'attendre la fin des symptômes digestifs s'ils existent avant de lui proposer son repas. D'autre part, il a été constaté qu'une promenade de 20 à 40 minutes après les injections pouvait limiter l'apparition d'effets secondaires. Certains préconisent également l'administration d'atropine 20 minutes avant l'injection.

Dans de rares cas, il a été noté des chocs suivant l'injection, se manifestant par une faiblesse importante, des muqueuses pâles, une tachycardie et un pouls filant et faible. Parfois même des tachycardies ventriculaires ont été observées. Dans ces cas, la fluidothérapie est urgente, associée ou non à des infusions de lidocaïne.

Ainsi, ces molécules présentent de nombreux effets secondaires et peuvent même être dangereuses pour la chienne. Cela rappelle l'importance de n'utiliser ces protocoles que sur des chiennes en bon état et de les surveiller de manière accrue dans les heures qui suivent les injections.

#### Efficacité des prostaglandines F2 $\alpha$ (31, 86, 88)

L'efficacité du traitement est objectivée par la disparition des signes cliniques, une réduction de la taille de l'utérus, une numération leucocytaire normale et une diminution de la progestérone plasmatique. Il semblerait qu'il soit nécessaire que le taux plasmatique de progestérone chute à une valeur basale pour que le traitement soit efficace. En effet, de manière générale, les chiennes qui continuent à avoir des pertes vaginales purulentes ont une progestéronémie supérieure à 1 ng/mL alors que celles qui sont guéries ont une progestéronémie effondrée. De ce fait, le protocole est plus efficace en fin de metœstrus qu'en début, car le corps jaune répond mieux à l'effet lutéolytique des prostaglandines à partir de la deuxième moitié du metœstrus, entraînant ainsi une chute plus rapide de la progestérone.

Dans une étude en 1982, il a été constaté que les chiennes présentant une leucocytose avant le début du traitement normalisaient leur formule leucocytaire au contrôle à 14 jours. (88) Chez la plupart d'entre elles, la progestéronémie était en dessous de 0,5 ng/ml au bout de ces deux semaines (Figure 8).

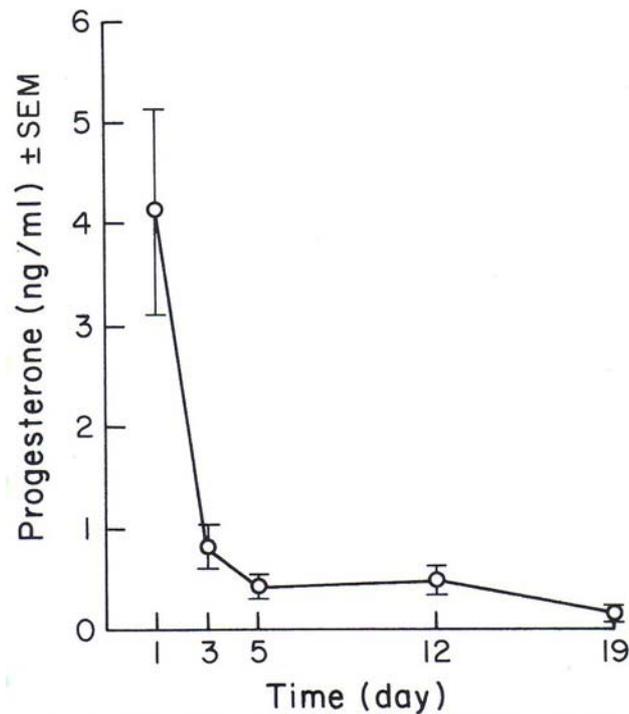


Figure 8 : Chute de la progestéronémie chez 9 chiennes atteintes de pyomètre, suite à un traitement aux prostaglandines du jour 2 au jour 5. (88)

Lors de traitement du pyomètre à col ouvert, la réussite serait de 94% avec 36% des chiennes qui nécessitent un deuxième traitement de prostaglandines (une ou deux semaines après le premier). Par contre, la réussite du traitement sur un pyomètre à col fermé est nettement moins bonne puisqu'elle est de 30%. (31) Lors de l'utilisation de ce traitement médical sur un pyomètre à col fermé, il est nécessaire d'effectuer des contrôles échographiques tous les 2-3 jours pour s'assurer de l'absence de péritonite.

Dans les deux cas, le cycle oestral suivant ne semble pas être influencé ; il peut avoir lieu plus tôt ou plus tard que prévu. Dans l'étude de Nelson et Feldman, 9 chiennes sur 13 traitées ont été gestantes au cycle suivant et 2 sur 13 ont eu à nouveau des pyomètres aux oestrus suivants. (88) En effet, les chiennes traitées par prostaglandines ont de forts risques de récurrence de pyomètre. Le risque de récurrence est de 70 % dans les 27 mois suivant le traitement. (86) Une gestation au cycle suivant limite ce risque. Ainsi, dans tous les cas il est fortement

conseillé de faire reproduire la chienne au cycle suivant. Il est conseillé, par la suite, de faire stériliser la chienne une fois le propriétaire l'ayant fait se reproduire. (86)

Le traitement médical avec les prostaglandines semble être une bonne alternative à la chirurgie en cas de pyomètre à col ouvert. Néanmoins, le protocole étant lourd avec de nombreux effets secondaires nécessitant parfois une hospitalisation et son utilisation étant limitée seulement au pyomètre à col ouvert, il est intéressant d'envisager d'autres traitements médicaux. Ainsi, l'utilisation de l'aglépristone, l'antiprogestérone utilisable chez le chien, peut être une autre solution envisageable. Les indications, les avantages et inconvénients de l'utilisation de cette molécule dans le traitement du pyomètre vont être présentés.

## L'aglépristone

### Les indications (33)

L'implication de la progestérone au cours du développement du pyomètre a été présentée au paragraphe 1.3.1.1.1. L'utilisation d'une molécule à effet anti-progestérone est séduisante dans le traitement médical du pyomètre. En effet, elle mime une carence progestéronique, permettant ainsi l'ouverture du col et la contraction myométriale provoquant l'expulsion du contenu utérin.

Les indications de l'utilisation de l'aglépristone sont celles du traitement médical du pyomètre. Ainsi, une chienne destinée à la reproduction ou une chienne en mauvais état général ou très âgée pour qui l'anesthésie risquerait d'être fatale, constitue une bonne motivation à l'utilisation de l'aglépristone. Il peut être intéressant également de l'utiliser pour vidanger l'utérus en vue de faciliter une chirurgie ultérieure. Il est contre indiqué, de pratiquer un traitement médical en cas d'hyperthermie majeure ou de suspicion de péritonite.

Les indications de l'utilisation d'antiprogestérone sont donc les mêmes que l'utilisation de prostaglandines. Les prostaglandines présentant de nombreux inconvénients, l'innocuité des antiprogestérone constitue donc leur principal atout.

## Le protocole d'utilisation (33,42)

La posologie utilisée de manière habituelle est de 10 mg/kg soit 0.33 ml/kg deux fois à 24 heures d'intervalles puis une troisième injection une semaine plus tard. Il peut être nécessaire de répéter des injections deux semaines après la première injection ou 28 jours après selon la persistance des écoulements ou l'absence de vidange complète de l'utérus. L'ouverture du col et l'expulsion du pus commencent 24 à 72 heures suivant la première injection. Les injections peuvent être ensuite répétées jusqu'à la vidange complète de l'utérus. De nombreuses variantes de protocole existent selon les études réalisées.

Il est souvent conseillé de réaliser un dosage de progestérone avant de commencer le traitement. En effet, l'aglépristone étant un antiprogestatif, il est intéressant de s'assurer que la chienne soit bien sous imprégnation de progestérone pour envisager l'efficacité du traitement. Il est nécessaire que la progestérone soit au dessus de 1-2 ng/ml avant le traitement. Néanmoins, en pratique ce dosage n'est pas réalisé systématiquement.

Il est indispensable que la chienne porte une collerette pendant tout le traitement pour éviter l'ingestion des écoulements vulvaires. L'association d'antibiotiques de type amoxicilline-acide clavulanique pendant 7 jours est fortement conseillée pour éviter le risque de septicémie. Une fluidothérapie adjuvante peut être nécessaire en cas d'insuffisance rénale. Finalement l'utilisation d'héparine peut être indiquée pour éviter les risques de coagulation intra vasculaire disséminée, une des complications rares du pyomètre. L'ensemble de ces précautions n'est cependant pas spécifique à cette stratégie thérapeutique et doit être réalisé qu'elle que soit la thérapie mise en place.

## L'efficacité de l'aglépristone

Plusieurs études ont été réalisées pour démontrer l'efficacité de l'aglépristone dans le traitement médical du pyomètre.

## Etudes en Allemagne

En 1997, Breitkopf *et al.* ont montré sur 7 chiennes atteintes de pyomètre, l'absence d'effet secondaire et l'efficacité sur toutes les chiennes. (11) Le traitement a été réalisé sur 16 jours. Les chiennes ont reçu 5-6 mg/kg d'aglépristone en SC deux fois à J1 puis 3 mg/kg une fois par jour à J2, J3 et J4, puis à la même posologie tous les 4 jours jusqu'à la fin du traitement. Les chiennes atteintes d'un pyomètre à col fermé ont présenté des écoulements vulvaires dans les 12-24 heures suivant la première injection. Chez les chiennes ayant un pyomètre à col ouvert, les écoulements vulvaires se sont montrés plus abondants à partir de 24-36 heures après la première injection. De manière générale, la lumière utérine retrouvait un diamètre quasiment normal dans les quatre premiers jours de traitement. Les signes cliniques d'anorexie et de léthargie disparaissaient très rapidement en début de traitement également. A long terme, toutes les chiennes ont présenté des chaleurs normales environ 8 semaines plus tard. Deux d'entre elles ont mené une gestation normale à ce cycle. Aucune chienne n'a montré de récurrence de pyomètre.

Blendinger *et al.* (8), en 1997, ont également montré l'efficacité de l'aglépristone sur six chiennes atteintes de pyomètre en 1997. Les chiennes ont reçu de l'aglépristone à 6 mg/kg matin et soir le premier jour puis une fois par jour le matin, les trois jours suivants. Puis le sixième jour, les chiennes ont été ovariohystérectomisées. L'état général et l'appétit des chiennes sont revenus rapidement normaux dès le début du traitement. L'évacuation complète de l'utérus était présente lors de l'intervention chirurgicale. Ainsi, la vidange utérine se réalise entièrement dans les six jours suivant le début du traitement. Les valeurs plasmatiques d'urée, élevées en début de traitement, ont rapidement diminué après l'administration d'aglépristone. Les chiennes présentaient également une leucocytose avant le traitement qui s'est rapidement estompée. Le dosage d'oestradiol plasmatique n'a montré aucune variation pendant le traitement alors que la progestéronémie diminuait rapidement pendant le traitement. Ainsi, l'aglépristone, s'est montrée efficace chez toutes les chiennes pour le traitement du pyomètre et sans effets secondaires notables.

### Etude en France

En 1998, Fieni *et al.* ont traité 26 chiennes atteintes de pyomètre à raison de 0,33ml/kg d'aglépristone à J0, J1, J8 et éventuellement à J15. (42) Les chiennes ont été séparées en trois groupes : celles atteintes de métrites (infection utérine sans dilatation de l'utérus visible à l'échographie), celles atteintes de pyomètre ouvert (infection utérine avec dilatation de l'utérus visible à l'échographie et présence de pertes vulvaires) et celles atteintes de pyomètre à col fermé (infection utérine avec dilatation de l'utérus visible à l'échographie mais absence de pertes vulvaires). Le taux de réussite à un mois était de 77% avec aucune récurrence en 6 mois et une absence d'effet secondaire. Le taux de guérison pour les métrites était de 100%, pour les pyomètres à col ouvert de 61,53% et pour les pyomètres à col fermé de 83,33%. Dans ce dernier cas, le col s'est ouvert dans les 48 heures après la première injection d'aglépristone.

### Etude en Autriche

Plus récemment, en 2003, Träsch *et al.* ont montré l'efficacité du traitement médical du pyomètre avec l'aglépristone ainsi que ses conséquences à court et à long terme. (108) L'étude a porté sur 52 chiennes dont le diagnostic de pyomètre a été réalisé par échographie. Le protocole choisi consistait en trois injections SC d'aglépristone à raison de 10 mg/kg à J1, J2 et J7.

Toutes les chiennes atteintes d'un pyomètre à col fermé ont présenté des écoulements vulvaires dans les 24 heures suivant l'administration d'aglépristone. Ceci confirme, que l'aglépristone permet l'ouverture du col utérin. D'une manière générale, dans 94,2% des cas, la vidange utérine a commencé dans les 12 à 24 heures suivant la première injection d'aglépristone et s'est réalisée complètement.

Le taux de réussite à court terme pour ce protocole était de 92.3%. Les risques de récurrences dans l'année suivant le traitement était de 18.9%. Pour environ 60 % des chiennes, les chaleurs se sont produites au cycle suivant de manière physiologique.

Ainsi, l'utilisation de l'aglépristone semble être une bonne alternative dans le traitement médical du pyomètre. Contrairement, aux prostaglandines, elle peut être utilisée tout d'abord en cas de pyomètre à col fermé sans risque. (42) Les chiennes s'améliorent rapidement dans les 24-48 heures de traitement. La réduction du diamètre de la lumière utérine semble être complète en moins de deux semaines.

Les paramètres sanguins (urée, créatinine et numération formule) se normalisent rapidement dès le début du traitement. De plus, dans toutes les études, aucun effet secondaire n'est noté et les protocoles restent simples. Ainsi, la chienne ne nécessite pas d'hospitalisation ou de surveillance accrue pendant le traitement comme lors d'utilisation de prostaglandines.

Le taux de réussite est bon mais le risque de récurrence aux prochaines chaleurs existe. Le cycle sexuel semble peu perturbé à long terme par l'utilisation de cette molécule. Ainsi, l'utilisation de l'aglépristone est intéressante dans le traitement médical du pyomètre. Néanmoins, il peut être utile de l'associer aux prostaglandines, en diminuant ainsi les effets secondaires de ces deuxièmes molécules et en augmentant les chances de guérison.

### Association de l'aglépristone et des prostaglandines F2 $\alpha$

Fieni a montré en 2004 que l'association de aglépristone et du cloprosténol augmentait la réussite du traitement du pyomètre. (34) Toutes les chiennes ont reçu 10 mg/kg en SC

d'aglépristone J1, J2 et J8, puis la moitié d'entre elles ont reçu 1µg/kg de cloprosténol par jour en SC de J3 à J7. Chez certaines chiennes il a été nécessaire de réaliser une deuxième injection d'aglépristone à J14. Le taux de réussite chez les chiennes traitées (pyomètres fermés et ouverts confondus) avec l'aglépristone seul était de 60% en 90 jours alors que le taux de réussite chez les chiennes recevant en plus du cloprosténol était de 84 % en 90 jours.

Gobello *et al.* ont comparé deux protocoles différents utilisant l'aglépristone et le cloprosténol. (55) Le premier utilisait l'aglépristone à raison de 10 mg/kg en SC à J1, J3, J8 et J15 (si nécessaire) avec du cloprosténol à raison de 1 µg/kg SC à J3 et J8. Le deuxième protocole utilisait l'aglépristone de la même manière, mais avec du cloprosténol à la même dose à J3, J5, J8, J10, J12 et J15 (si nécessaire). Lors de cette étude, aucun effet secondaire lié aux prostaglandines n'a été observé. Ceci s'explique tout d'abord par le fait que le cloprosténol était donné à faible dose et en dehors des repas. De plus, l'utilisation préalable d'aglépristone permettait une récupération rapide de l'état général permettant de mieux supporter l'administration de ces hormones. Il semblerait que l'administration répétée de prostaglandines n'apporte pas de meilleurs résultats que l'utilisation d'uniquement deux injections puisqu'il n'y a pas de différence de résultats entre les deux protocoles utilisés.

Il n'existe pas de corrélation entre le taux de progestérone plasmatique et l'efficacité du traitement. En effet certaines chiennes ont guéri malgré un taux plasmatique élevé de progestérone. Comme lors de l'avortement, l'aglépristone agit sur l'utérus en bloquant ses récepteurs à la progestérone en mimant une baisse de progestéronémie sans que celle-ci soit réellement présente. Puis, les prostaglandines permettent la lutéolyse dans un deuxième temps.

Cette étude a donc montré une efficacité de 100% lors de l'association de l'aglépristone et de cloprosténol. De plus la fertilité ne semblait pas être altérée et les récurrences étaient de 27 %. L'association de ces deux molécules permet une efficacité accrue par rapport à l'utilisation de l'aglépristone seule. Les effets secondaires des prostaglandines ne sont pas observés et le traitement est bien supporté. Lors de la prise en charge médicale du pyomètre, le traitement plus intéressant semble être ainsi l'association de l'aglépristone et du cloprosténol. En cas d'échec, l'ovariohystérectomie reste alors le traitement de choix.

En conclusion, le traitement médical du pyomètre avec l'aglépristone est un traitement efficace, facile et doté d'une réelle innocuité. Il est sans effet secondaire pour la chienne sur sa santé ou sur sa fertilité. Les risques d'utilisation peuvent être seulement une guérison incomplète ou une récurrence. De plus, l'interœstrus paraît simplement raccourci après le traitement, avec, fréquemment, un retour en chaleurs 3 mois plus tard. (36) D'autres études, montrent également l'intérêt de pratiquer le traitement médical pour vidanger l'utérus et améliorer l'état général pour pouvoir réaliser une anesthésie et une chirurgie ultérieurement dans de meilleures conditions. Ainsi, l'aglépristone peut avoir un rôle de traitement à lui seul ou de complément à la chirurgie.

Certains auteurs conseillent l'emploi de l'aglépristone lors de pyomètre à col fermé ou sur des chiennes en mauvais état général, pour aider à vidanger l'utérus et ensuite envisager une chirurgie qui sera d'autant plus facile (116). Un rôle préventif de l'aglépristone a également été décrit. En effet, il pourrait être intéressant de pratiquer des injections répétées d'aglépristone en cas d'hyperplasie glandulo-kystique en vue de prévenir l'apparition du pyomètre (45). Néanmoins il est conseillé de pratiquer ce traitement médical seul uniquement sur des chiennes destinées à la reproduction ou en cas de contre indication formelle à l'anesthésie ; dans les autres cas de figure le traitement chirurgical paraît être le plus efficace et définitif sur une chienne en bonne santé.

L'utilisation de l'aglépristone lors de pyomètre ou d'avortement est facile et sans effets secondaires pour la chienne, avec un taux de réussite toujours bon. Dans le cas de l'avortement, cette molécule reste le traitement de choix. En cas de pyomètre, en association avec les prostaglandines, elle constitue une bonne alternative au traitement chirurgical sur les chiennes reproductrices. Dans tous les cas cette molécule n'a aucune conséquence sur la fertilité à long terme de la chienne. Ainsi, cette molécule antiprogestative répond à toutes les exigences d'un propriétaire et d'un vétérinaire pour deux domaines importants de la reproduction canine et féline. Son activité anti-progestative et son innocuité conduisent à

envisager son utilisation dans d'autres types de contrôles de la reproduction. En effets, de nombreuses études en cours mènent à démontrer son intérêt dans le déclenchement de la parturition et dans le traitement de la fibroadénomatose du chat.

## 2. L'aglépristone et ses applications potentielles

### 2.1. L'aglépristone et induction de la mise bas chez la chienne

Le déclenchement de la mise bas est un enjeu nouveau pour la reproduction canine. En effet, pour des raisons de confort et de facilité de prise en charge, il est utile surtout pour les éleveurs canins. Il est donc intéressant de pouvoir utiliser une molécule fiable, efficace et dotée d'une excellente innocuité pour la chienne et pour les chiots qui permettrait de déclencher la parturition dans un certain délai. Ainsi, de nombreuses études ont été effectuées ou sont en cours pour l'utilisation de l'aglépristone dans ce but. Avant d'envisager l'utilisation de cette molécule, il est néanmoins important de connaître le déterminisme de la mise bas et comment ainsi l'aglépristone peut intervenir.

### 2.1.1. Endocrinologie et déterminisme de la parturition

En 1989, Van der Weyden *et al.* ont étudié l'activité électrique de l'utérus au moment de la parturition. (111) Ils ont constaté un changement qualitatif de l'activité électrique de l'utérus dans les 7 jours qui précèdent le part, corrélé à la diminution de la progestéronémie. De plus, l'administration d'antagoniste du calcium provoquait l'arrêt de l'activité électrique utérine. Ainsi, ces expériences ont montré l'importance du rôle de la diminution de la progestérone et de la présence de calcium dans le déclenchement des contractions utérines lors de la parturition.

La progestérone produite par le corps jaune est donc indispensable au maintien de la gestation. Elle permet le maintien de l'état quiescent du myomètre, en séquestrant le calcium dans le réticulum des cellules myométriales. De plus elle stimule la fermeture du col utérin. A partir du 25-30<sup>ème</sup> jour de la gestation, la sécrétion d'oestrogènes augmente discrètement et progressivement. Elle diminue le potentiel de repos de la fibre myométriales, stimulent la formation de protéines contractiles et de « gap jonction » dans le muscle utérin, augmentant ainsi le potentiel contractile de l'utérus. En fin de gestation, le taux plasmatique d'oestrogènes augmente et le taux de progestérone diminue jusqu'à une inversion du rapport entre les deux. (43, 105)

Le facteur déclenchant de la parturition est d'origine fœtale (démonstré chez la brebis mais pas formellement chez les carnivores domestiques). En effet, le fœtus étant à terme, son système hypothalamo-hypophysaire est fonctionnel. Son hypothalamus sécrète le CRH (Cortisol Releasing Hormone, corticolibérine) qui stimule alors la sécrétion d'ACTH (AdrenoCorticoTropic Hormone, hormone corticotrope, corticotropine) par son hypophyse qui stimule à son tour la sécrétion de cortisol par ses glandes surrénales. Ce cortisol foetal induit la sécrétion d'enzymes foeto-placentaires qui favorisent la synthèse d'oestrogènes au profit de la progestérone ; il se produit alors une inversion du rapport progestérone / oestrogènes et la progestérone n'est plus en quantité suffisante pour assurer le maintien de la

gestation. Puis cette augmentation d'oestrogènes stimule à son tour la sécrétion de prostaglandines par l'endomètre utérin (Figure 9). (43,105)

Pendant la gestation, la synthèse de prostaglandines est inhibée par l'interféron- $\sigma$  (ou trophoblastine). Le facteur limitant pour la production de prostaglandines est l'acide arachidonique. Les oestrogènes déstabilisent les membranes lysosomiales et libèrent alors une enzyme, la phospholipase A. Cette enzyme est responsable de l'hydrolyse des phospholipides permettant alors le relargage d'acide arachidonique. Ainsi, lorsque la quantité en oestrogènes augmente, les prostaglandines peuvent être synthétisées de manière accrue. (43,105)

Les prostaglandines ont essentiellement un rôle contracturant sur le myomètre. Elles permettent le relargage de calcium intra cellulaire qui se fixe alors aux protéines contractiles. De plus, les prostaglandines permettent l'hydratation et la maturation du col utérin en diminuant la quantité de collagène et en augmentant la quantité de glycosaminoglycannes dans la matrice du col. Les prostaglandines sont également lutéolytiques 24 à 36 heures avant la parturition. Ainsi, une diminution de la progestérone a lieu 12 à 24 heures avant la mise bas. Cette diminution de la progestérone est essentielle à la parturition et elle sensibilise l'endomètre à l'action motrice des prostaglandines.

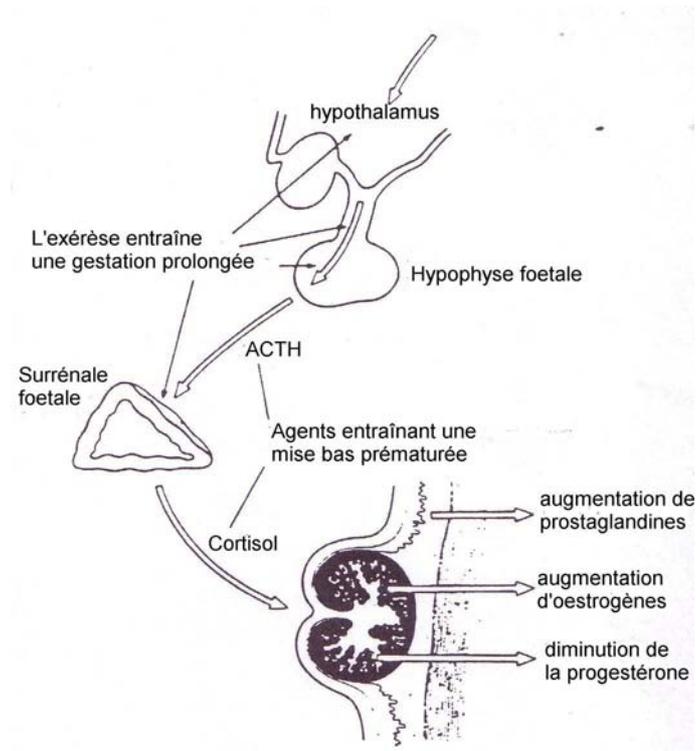


Figure 9 : Déterminisme foetal de la mise bas (105)

L'ocytocine est également une hormone importante pour la physiologie de la mise bas. Les oestrogènes stimulent la formation de récepteurs à l'ocytocine dans le myomètre. Le relargage de l'ocytocine se produit suite au « Réflexe de Ferguson ». En effet le passage du fœtus dans le col utérin produit une stimulation nerveuse par des nerfs afférents provenant des cellules myométriales jusqu'aux cellules paraventriculaires de l'hypothalamus. (105) Ces cellules par voies nerveuses, stimulent la sécrétion d'ocytocine par la neurohypophyse. L'ocytocine, en synergie avec les prostaglandines, permet la contraction de l'utérus. De plus, sa sécrétion est amplifiée par la présence des prostaglandines. Elle stimule en retour la sécrétion de prostaglandines.

Finalement, la relaxine, hormone sécrétée par l'unité foeto-placentaire, joue un rôle dans la relaxation du col utérin. Comme présenté au paragraphe 1.2.1.1.2., sa sécrétion commence à la mi-gestation pour progressivement augmenter pour atteindre un pic 2 à 3 semaines avant le part.

Ainsi, le déclenchement de la mise bas est multifactoriel. Il faut retenir que le déclenchement est d'origine fœtale. La diminution de la progestérone en dessous d'une valeur seuil de 2ng/mL est indispensable à la mise bas chez la chienne et son origine est l'effet lutéolytique des prostaglandines. Les oestrogènes, prostaglandines et l'ocytocine agissent en interaction pour la contraction du myomètre et l'ouverture du col utérin.

Plusieurs éléments intervenant dans le déroulement de la mise bas, de nombreux protocoles de déclenchement du part peuvent être envisagés. Néanmoins, quelles que soient les molécules utilisées, il faut que les fœtus soient viables et pour cela il est indispensable de pouvoir déterminer la date du terme.

### 2.1.2 Détermination de la date du terme (43)

Pour réaliser le déclenchement d'une mise bas, le premier critère à prendre en considération est la date supposée du terme. Chez la chienne cette date est difficile à déterminer puisque le moment exact de l'ovulation est rarement connu et la durée de survie des spermatozoïdes dans le tractus génital de la femelle est de 5 à 7 jours. D'une manière générale, on retient que le part a lieu en moyenne 63 jours après la détermination de l'ovulation par dosage de progestérone (5ng/ml en moyenne), 65 jours après le pic de LH ou 57 jours après le début du diœstrus. La parturition pourra donc être déclenchée à partir du moment où les fœtus sont viables c'est-à-dire après le 55<sup>ème</sup> jour de gestation post-ovulation.

Ainsi, à partir du 55<sup>ème</sup> jour de gestation, les substances abortives peuvent entraîner une mise bas avec des fœtus vivants. La progestérone étant essentielle au maintien de la gestation et sa chute étant à l'origine de la parturition, il est possible qu'un antagoniste de la progestérone comme l'aglépristone puisse induire la parturition.

## 2.1.3 Induction de la mise bas

### 2.1.3.1 Intérêts et indications

L'intérêt majeur de pouvoir déclencher la mise bas, est le confort de l'éleveur ou du propriétaire. Ainsi, la chienne met bas dans un délai restreint et prévu, pouvant être surveillée et prise en charge en cas de besoin. En dehors d'un intérêt personnel pour le propriétaire, il existe des indications médicales et thérapeutiques à déclencher le part.

Ces indications regroupent (32) :

- **le terme dépassé** : un terme dépassé à plus de 63 jours post-ovulation ou à plus de 67 jours post-saillie nécessite une intervention rapide car la viabilité des chiots peut être en jeu au-delà.
- **Les risques d'obstruction** : des morts fœtales, des mauvaises présentations de fœtus (« en siège »), des disproportions foeto-pelviennes, une insuffisance de dilatation des tissus mous, une atrésie vulvo-vestibulaire, un prolapsus utérin ou vaginal, ou des anomalies du bassin peuvent empêcher le déroulement normal de la mise bas. Néanmoins dans ces cas, il est souvent préférable d'intervenir chirurgicalement immédiatement.
- **Les risques de défaut d'expulsion** : chez les chiennes primipares ou très stressées, il existe des blocages psychologiques. L'inertie utérine peut concerner certaines races prédisposées (caniches, terriers, mastiffs) ou peut être le résultat d'une portée trop petite ne pouvant déclencher les contractions ou au contraire d'une portée trop grosse distendant le myomètre et inhibant sa contraction. Des faiblesses myométriales liées à une malnutrition, un déséquilibre phosphocalcique ou une maladie intercurrente peuvent également être en cause.
- **Les troubles métaboliques antépartum** mettant en danger la vie de la mère (hypoglycémie grave)

Déclencher la mise bas peut donc avoir un réel intérêt médical. Ainsi, il est important de pouvoir établir un protocole efficace avec une bonne innocuité surtout dans les cas où l'on

pourrait ou voudrait éviter une anesthésie et une intervention chirurgicale. De nombreux protocoles ont déjà été établis avec chacun d'entre eux les avantages et inconvénients qui leur sont propres.

#### 2.1.3.2 Les différents protocoles anciens de déclenchement du part

Les agonistes dopaminergiques et les glucocorticoïdes, ponctuellement utilisés chez la chienne et dans d'autres espèces sont actuellement délaissés faute de preuve d'efficacité. Les molécules utilisées pour induire le part sont surtout les prostaglandines et l'ocytocine.

##### 2.1.3.2.1. Les prostaglandines F2 $\alpha$

Les **prostaglandines F2 $\alpha$**  ont été utilisées pour déclencher la mise bas. De nombreux protocoles différents ont déjà été élaborés : l'injection de 20 à 50 $\mu$ g/kg de fenprostalene induit la mise bas dans les 44 heures, ou bien l'injection de cloprosténol à raison de 2,5 $\mu$ g/kg peut être utilisée. La plupart de ces protocoles ont l'inconvénient de provoquer les effets secondaires connus des prostaglandines. (28, 32)

Néanmoins, certaines études ont montré qu'il était possible de diminuer ces effets. Ainsi, Moriyoshi *et al.* en 1998 ont induit des mise bas sur des beagles à 56-58 jours de gestation post-saillie avec deux injections de fenprostalene à 2,5  $\mu$ g/kg à une heure d'intervalle

précédées par une injection de 7,5 mg de bromure de prifinium. (85) Les effets secondaires des prostaglandines étaient amoindris par rapport aux utilisations habituelles. La parturition se produisait environ dans les 48 heures suivant les injections. De plus la viabilité des chiots à une semaine était de 97,1%.

En 1999, Merer *et al.* ont déclenché des mises bas au 57<sup>ème</sup> jour de gestation (J1 étant le premier jour de dioestrus) à l'aide d'une pompe pulsatile à faible dose de 1µg/kg/24h de cloprosténol placée en sous cutanée entre les deux omoplates pendant 24 heures. (83) Aucun effet secondaire n'a été noté et la parturition a été déclenchée dans les 40-46 heures après le début du traitement. La parturition et l'état général des chiots étaient identiques à ceux observés lors de mise bas naturelle. Ainsi ces deux protocoles s'avèrent efficaces sans effets secondaires.

#### 2.1.3.2.2. L'ocytocine : une molécule adjuvante au déclenchement

L'**ocytocine** ne peut être utilisée seule, mais uniquement en complément d'autres hormones. En effet comme présenté précédemment sa sécrétion est stimulée lorsque le ratio oestrogènes / progestérone augmente et par le passage du fœtus dans la filière pelvienne. En conséquence, elle ne peut être efficace pour déclencher la parturition mais peut être intéressante pour accompagner celle-ci en particulier dans le traitement des inerties utérines primaires. En cas de terme dépassé ou d'un arrêt de contractions, il est intéressant de l'associer au calcium. Le **gluconate de calcium** 10% est administré à 0,2ml/kg ou à raison de 1 à 5 ml/animal en SC ou en IV lente. Puis l'ocytocine est donnée à 0,25-4 UI en IM, renouvelable trois fois à 20 minutes d'intervalle. Il ne faut jamais dépasser la dose de 7UI par animal. (30)

#### 2.1.3.3 Utilisation des antiprogéstérones dans le déclenchement de la mise bas

##### 2.1.3.3.1 La mifépristone seule

La mifépristone (RU 486) a été utilisée chez la femme pour induire l'accouchement lors d'inertie utérine ou de pré-eclampsie. Elle s'est montrée efficace seule (sans intervention nécessaire de l'obstétricien) dans 60 % des cas. (48) Elle rendait possible la dilatation du col utérin permettant un accouchement dans les 48-96 heures suivant l'administration. (87) Elle ne présentait aucun effet secondaire pour la mère ni pour l'enfant.

Il a été montré que la mifépristone à 10 mg/kg par voie sous cutanée chez la chienne induisait la parturition à partir du 56<sup>ème</sup> jour de gestation en 26 à 70 heures après l'injection. Les chiots étaient cliniquement normaux. (96) Néanmoins, après les premiers signes de mise bas après l'induction à la mifépristone, l'expulsion foetale paraissait difficile et plus longue que lors d'une mise bas normal, parfois jusqu'à 45 heures de travail. Chez certaines chiennes, une césarienne a même dû être réalisée. De plus il a été constaté que les prostaglandines plasmatiques restaient à des valeurs plasmatiques basales, ceci pouvant expliquer le manque de contractions. (90)

Les antiprogestérones semblent efficaces pour initier la mise bas mais sont limitées dans la phase d'expulsion des fœtus. Il semblerait donc intéressant d'associer plusieurs agents thérapeutiques pour obtenir un déclenchement rapide et des contractions régulières pour un déroulement normal de la mise bas.

#### 2.1.3.3.2 L'association antiprogestérone – utérotonique

##### 2.1.3.3.2.1. L'association mifépristone –utérotonique

En 1989, Wolf *et al.* ont comparé plusieurs protocoles d'induction de la mise bas chez le singe. (118) Les singes ont reçu, au moment du terme, soit de la mifépristone seule, soit de l'ocytocine seule, soit de la mifépristone suivie d'ocytocine 12 heures après. Ils ont ainsi montré que la mifépristone était efficace pour dilater le col mais qu'elle n'induisait pas de contractions utérines efficaces à la parturition. L'ocytocine seule s'est révélée inefficace. Finalement le protocole de mifépristone associée à l'ocytocine a permis une mise bas normale avec pour 64% des femelles une parturition se déroulant dans les 16 heures suivant l'administration de mifépristone et pour 86 % d'entre elles, une mise bas dans les 48 heures.

Aucun effet secondaire n'a été noté en dehors d'une galactorrhée plus précoce chez les singes recevant la mifépristone.

#### 2.1.3.3.2.2 L'association aglépristone - utérotonique

##### 2.1.3.3.2.2.1. Etude en Allemagne

En 1999, Hoffmann *et al.* ont induit la parturition chez une chienne à l'aide d'une association d'aglépristone et de prostaglandines. (63) Au 68<sup>ème</sup> jour de gestation, la chienne a reçu une injection d'aglépristone à 10 mg/kg qui a été renouvelée 24 heures plus tard. Puis, 12 heures après la première injection d'aglépristone, de la PGF2 $\alpha$  (prostaglandines F2 $\alpha$ ) (DINOLYTIC ®) à 160  $\mu$ g/kg lui a été administrée et a été renouvelée 12 heures après. Deux heures après la deuxième injection de prostaglandines, des écoulements vulvaires et la perte du liquide amniotique ont été observés. Puis à nouveau deux heures après, le premier chiot a été expulsé suivi de deux autres chiots rapidement. Puis après une phase d'arrêt de 2 heures, la chienne a reçu 0,5 UI d'ocytocine et les deux derniers chiots ont été expulsés. Les cinq chiots étaient matures et viables. La mère était en bon état général et ne présentait aucun effet secondaire.

##### 2.1.3.3.2.2.2. Etude en France

Fieni *et al.* en 2001 ont comparé deux protocoles combinant l'aglépristone et un utérotonique pour induire la parturition chez la chienne. (37) L'étude a été réalisée sur dix beagles. Au 58<sup>ème</sup> jour de gestation elles ont toutes reçues une injection de 15 mg/kg d'aglépristone en SC. 24 heures plus tard, elles ont reçu aléatoirement et toutes les deux heures, soit 0,08 mg/kg d'alfaprostol (analogue de la PGF2 $\alpha$ ), soit 0,15 UI/kg d'ocytocine. Ceci a été réalisé jusqu'à l'expulsion du dernier chiot.

Pour 95 % des chiennes, la parturition a été déclenchée entre 30 et 34 heures après l'administration d'aglépristone. Ainsi, il est possible, en débutant le protocole à 9h du matin, d'obtenir l'expulsion des chiots le lendemain entre 12h et 23h. Pour les chiennes ayant reçues de l'ocytocine, la durée totale de la mise bas (durée entre l'expulsion du premier chiot et du dernier) était plus courte que chez les chiennes ayant reçues des prostaglandines. Ainsi, si le délai d'induction de la parturition ne varie pas entre les deux thérapies, l'utilisation d'ocytocine permet de réduire significativement la durée totale de la parturition.

Le taux de survie des chiots 48 heures après la mise bas était de 68 % pour les chiennes ayant reçues des prostaglandines, alors qu'il était de 86% chez les chiennes ayant reçues de l'ocytocine. Dans les deux cas aucun effet secondaire néfaste n'a été observé chez la chienne. Ainsi, l'association aglépristone et ocytocine semble être la plus efficace pour l'induction de la mise bas d'autant plus qu'elle possède une bonne innocuité pour la mère et les chiots.

#### 2.1.3.3.2.2.3. Etude aux Pays-bas

Baan *et al.* ont étudié une variante du protocole. (4) Ils ont administré à six chiennes beagles au 58<sup>ème</sup> jour de gestation, de l'aglépristone à 15 mg/kg en SC à 9 heures d'intervalle. L'administration d'ocytocine n'était pas systématique et n'était réalisé qu'en cas de défaut d'expulsion. Les parturitions ont commencé dans les 32 à 56 heures suivant la première injection. En comparant avec un groupe de chienne témoin ayant mis bas de manière naturelle, les interventions nécessaires (administration d'ocytocine ou exploration vaginale) étaient discrètement plus importantes chez les chiennes induites. De plus, la phase

d'expulsion des chiots était légèrement plus longue chez les chiennes induites que chez les témoins mais de manière peu significative.

La viabilité des chiots et l'état général de la mère étaient identiques à ceux d'une mise bas normale. L'aglépristone n'a eu aucun effet néfaste sur le poids des chiots ou sur la lactation de la mère. Ainsi, ce protocole montre également l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de l'aglépristone. L'utilisation de l'ocytocine étant fréquente et les durées d'expulsion discrètement plus longues, il paraît néanmoins, plus intéressant de prescrire systématiquement de l'ocytocine comme dans le protocole de Fieni. De plus, le protocole de Fieni permet un déclenchement de la mise bas plus rapide que celui de Baan.

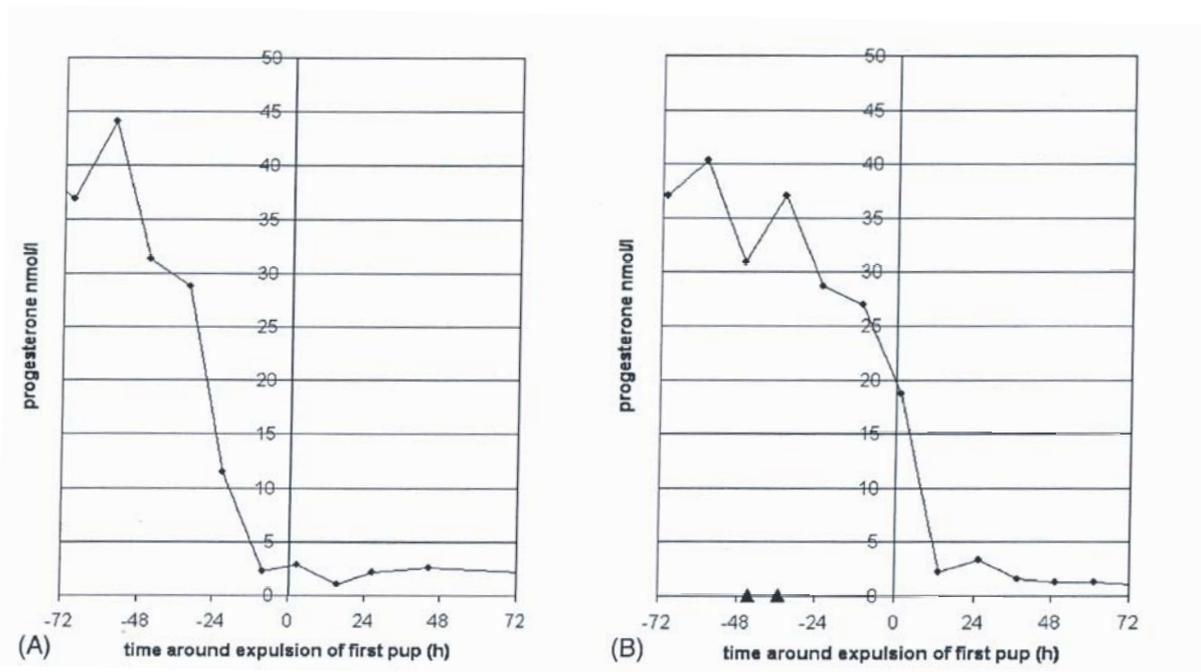
Ainsi, l'association aglépristone – ocytocine permet d'induire efficacement la mise bas de la chienne en limitant la durée de l'expulsion fœtale. Le protocole basé sur l'injection d'aglépristone à 15 mg/kg soit 0,5ml/kg de ALIZINE® en SC le 58<sup>ème</sup> jour de gestation suivi par, 24 heures plus tard, l'ocytocine injectée à 0,15 UI toutes les deux heures jusqu'à l'expulsion du dernier chiot constitue un choix judicieux.

Avec ce protocole, la mise bas se produit de manière normale, les chiots sont matures et viables et la mère ne présente aucune séquelle. Il est important de savoir si cette bithérapie influence les variations hormonales normalement observées lors de la parturition. De nombreuses études ont été réalisées sur les variations hormonales lors de l'induction de la mise bas.

### 2.1.3.3.3 Les variations hormonales

#### 2.1.3.3.3.1 La progestérone

Comme envisagé précédemment, chez la chienne, la diminution de la progestéronémie en dessous de 2ng/mL est essentielle au déclenchement du part. Or, il est constaté que lors de l'induction de la mise bas avec l'aglépristone, suite à son injection les concentrations plasmatiques de progestérone augmentent dans les 8 heures qui suivent. De plus, les chiennes commencent leur parturition à des progestéronémies supérieures à 2,7 ng/ml (8 nmol/L). La progestéronémie reste élevée jusqu'à la fin de la parturition pour diminuer ensuite et retrouver des valeurs physiologiques basales (Figure 10).



Heures aux alentours de l'expulsion du premier chiot

Figure 10 : Comparaison de la variation de la progestéronémie entre les chiennes témoins (A) et les chiennes dont les mises bas sont induites à l'aglépristone (B). (3) L'heure 0 correspond à l'heure de l'expulsion du premier chiot.

La liaison aux récepteurs de la progestérone par l'aglépristone plutôt que par l'hormone naturelle, provoque obligatoirement une augmentation de la concentration plasmatique de progestérone. De plus, l'occupation de cette molécule sur les récepteurs de la progestérone au niveau central mime une diminution de la progestéronémie et donc une levée du rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus. En conséquence, l'hypothalamus stimule la sécrétion de LH et de FSH par l'hypophyse entraînant une sécrétion de progestérone. Ainsi, l'aglépristone n'a aucun effet lutéolytique, c'est son action au niveau de l'utérus et du fœtus qui provoque la mise bas. Localement, l'aglépristone s'oppose à l'action de la progestérone ce qui permet de déclencher la parturition et d'augmenter la sensibilité de l'utérus aux prostaglandines permettant ainsi l'action de l'ocytocine exogène. (32, 37, 38)

#### 2.1.3.3.3.2. La température

Une chute de température rectale est observée la veille de la parturition chez des chiennes induites comme chez des chiennes témoins. Il est connu que la progestérone intervient dans le processus de thermogénèse et que sa chute plasmatique entraîne alors une diminution de la température corporelle. Chez les chiennes induites, cette chute de température se produit malgré une progestéronémie restant élevée. Ceci témoigne à nouveau d'une action centrale de l'effet anti-progestatif de l'aglépristone sur le centre de la température. (3)

#### 2.1.3.3.3.3. Les prostaglandines F2 $\alpha$

Le dosage de la PGFM (Prostaglandine F Métabolisée), métabolite principal de la PGF2 $\alpha$ , permet d'étudier les variations des prostaglandines chez la chienne induite. L'injection de l'aglépristone provoque 4 heures après, une augmentation de la PGFM. (38) Mais malgré cette croissance, les valeurs de PGFM restent à des valeurs faibles par la suite et lors de la mise bas les concentrations plasmatiques de ce métabolite sont plus faibles que chez une chienne témoin. (4) Ainsi, l'aglépristone n'induit pas un relargage de prostaglandines comme cela est observé de manière physiologique lors de la mise bas.

#### 2.1.3.3.4. La prolactine

L'aglépristone provoque dans les 20 heures qui suivent son injection, une augmentation de la concentration plasmatique de prolactine. Ceci résulte d'une suppression du rétrocontrôle négatif de la progestérone sur la régulation hypothalamique de la prolactine. Ainsi, ce pic de prolactine mime le pic naturel lors de la mise bas et explique l'apparition de lait, parfois un peu précoce, suite à l'administration d'antiprogestagène. (38)

Ainsi, les variations hormonales plasmatiques ne sont pas les mêmes chez une chienne dont la mise bas est induite par l'aglépristone et chez une chienne normale. Néanmoins, les profils hormonaux retrouvent un aspect physiologique normal après l'expulsion des chiots.

En conclusion, l'induction de la mise bas peut être réalisée de manière fiable avec l'aglépristone associée ou non avec de l'ocytocine. Ceci permet de prédire, selon le protocole, dans un certain délai le début de l'expulsion des chiots. La parturition se déroule dans des conditions normales. De plus cette molécule n'affecte ni la survie des chiots ni le déroulement de la phase de lactation. Elle ne présente aucun effet secondaire pour la mère.

L'aglépristone est donc une molécule efficace et inoffensive dans l'induction du part. Elle pourrait peut être, présenter une alternative à la césarienne pour les gestations retardées.

Néanmoins, ce protocole présente pour le moment quelques inconvénients et le manque d'expérience limite actuellement son utilisation.

#### 2.1.3.3.4 Inconvénients et limites

Malgré une efficacité et une sécurité accrues, l'utilisation de l'aglépristone pour l'induction de la mise bas peut être controversée. De nombreuses indications thérapeutiques visant à déclencher une mise bas ont été citées. Néanmoins, il ne faut pas oublier que parmi ces indications, nombreuses d'entre elles sont des dystocies et que le meilleur traitement pour assurer la survie des chiots et de la mère dans ces cas, est probablement la césarienne. En effet, dans les cas de disproportions foeto-maternelles, de bassins trop petits ou de fœtus mal positionnés, l'aglépristone ne permettra pas d'éviter une intervention chirurgicale et au contraire, l'utilisation de son protocole dans le déclenchement de la mise bas, peut risquer de faire retarder la césarienne mettant en jeu ainsi la vie de la mère et des chiots. (43)

Ainsi, l'indication la plus indiscutable reste un besoin de confort et de sécurité pour un déroulement correct du part. Le but principal est de pouvoir prédire dans un certain intervalle de temps l'heure de la mise bas. La mise bas a lieu de manière courante la nuit, car la chienne est au calme et peut s'isoler. Avec ce protocole, les chiennes mettent bas obligatoirement la journée, permettant ainsi aux éleveurs de pouvoir les surveiller et de s'assurer de l'absence d'évènement indésirable. Malgré quelques indications thérapeutiques tels qu'un terme dépassé ou une inertie utérine, ce protocole reste donc une pratique de convenance pour le propriétaire ou l'éleveur. On peut bien évidemment questionner l'aspect éthique et légal de ce protocole. De plus, à long terme, il existe un risque d'utilisation abusive et de manière systématique lors de mise bas.

Il existe quelques règles du protocole pour que l'utilisation soit correcte et réalisée dans les meilleures conditions. La gestation doit être suivie de près avec un diagnostic posé et le nombre de chiots connu. Il est important d'avoir déterminé au préalable la date de l'ovulation pour compter les jours de gestation et connaître la date du terme. A partir du 54<sup>ème</sup> jour, il faut surveiller la chienne de manière accrue et l'installer dans un lieu calme surtout si l'induction

est réalisée dans une clinique vétérinaire. Des dosages de progestérone doivent être réalisés de manière fréquente. Si la progestéronémie descend en dessous de 2ng/mL, il est alors contre indiqué d'induire la parturition de la chienne, car la mise bas est imminente de manière physiologique. Ainsi, ce protocole doit être réalisé de manière rigoureuse et demande plusieurs analyses, une hospitalisation et du temps. Il ne peut en aucun cas être effectué à l'aveugle de manière approximative.

Finalement, il faut retenir que ce protocole n'est pour l'instant qu'expérimental et que ses promoteurs manquent de recul. D'autres études doivent être réalisées pour s'assurer de l'absence d'effet néfaste en particulier pour le chiot. De plus, pour l'instant, toutes les études ont été effectuées sur le beagle ; il serait intéressant d'étendre le protocole aux autres races.

Ainsi, l'utilisation de l'aglépristone est efficace et d'une bonne innocuité dans l'induction de la mise bas. Son protocole paraît utile dans un but de confort et d'aisance pour les éleveurs et pour quelques buts thérapeutiques. Néanmoins, le manque d'expérience et la restriction à la race beagle, fait de cette molécule une utilisation limitée dans ce cadre pour le moment.

## **2.2. *L'aglépristone et la fibroadénomatose du chat***

### **2.2.1 Généralités**

La fibroadénomatose ou l'hypertrophie mammaire féline ou l'hypertrophie fibroépithéliale est caractérisée par une croissance rapide et anormale du tissu mammaire. Cette affection n'existe que chez le chat parmi les animaux domestiques. (60) Cliniquement, la chatte présente une ou des mamelles de taille importante, très enflammées et fermes (Figure 11). Dans 87% des cas, ce sont uniquement les dernières mamelles qui sont hypertrophiées. (59) Les lésions peuvent à terme s'ulcérer et devenir très douloureuses. L'état général est rarement atteint mais la chatte peut présenter une tachycardie, une léthargie et parfois même une anorexie.

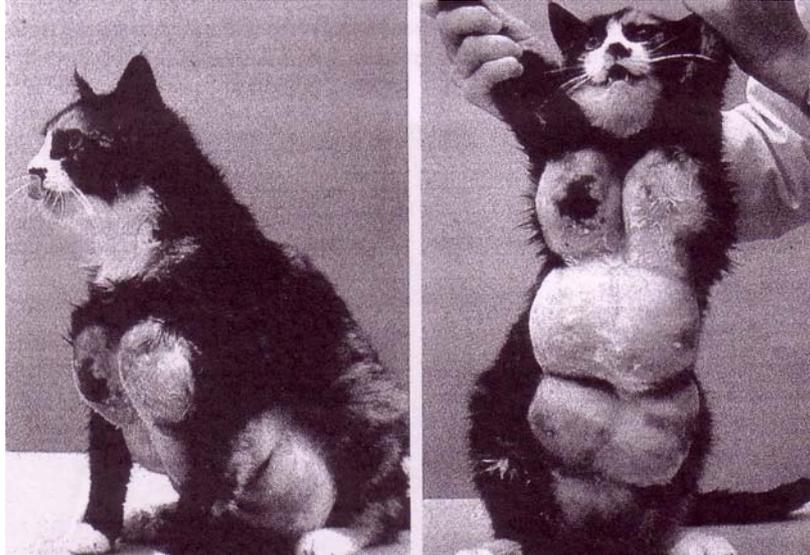


Figure 11 : Chatte âgée de 10 mois gestante, présentant une fibroadénomatose sur toutes ses mamelles avec un nécrose en m1 à droite. (67)

Le processus non néoplasique concerne la prolifération du stroma et de l'épithélium mammaire de une ou plusieurs glandes. Dans une étude récente, un marquage immunohistochimique, indicateur de la prolifération des cellules mammaires, a montré que l'index de prolifération était très élevé dans les cellules épithéliales et stromales, en cas de fibroadénomatose. (24)

Ces lésions se produisent spontanément sur des jeunes chattes ayant ovulées ou gestantes. Environ 75% des chattes atteintes de fibroadénomatose sont des femelles entières de moins de 2 ans. (60) Rarement, elles peuvent apparaître sur des femelles stérilisées ou même chez des mâles après apport exogène de progestérone. (67) Il existe clairement une relation importante entre l'apparition de cette affection et une stimulation progestéronique.

## 2.2.2 La physiopathologie de la fibroadénomatose

### 2.2.2.1. La progestérone

L'administration de progestatifs (medroxyprogestérone ou proligestone) sur des chattes âgées, ou stérilisées, ou sur le mâle entraîne l'apparition de fibroadénomatose. (67, 82) En effet, dans un étude rétrospective, une hyperplasie mammaire lobulaire eu lieu dans 18 % des chats traités avec de l'acétate de mégestrol et seulement dans 3% des chats non traités. (59)

Martin de las Mulas *et al.* en 2000 ont caractérisé partiellement le rôle de la progestérone dans ce contexte pathologique. (79) Ils ont réalisé une étude immunohistochimique pour déterminer la présence et la localisation de récepteurs à oestrogènes et à progestérone mammaires sur 18 cas de fibroadénomatose. Ils ont constaté que la moitié des tissus exprimaient des récepteurs aux oestrogènes alors qu'ils présentaient tous des récepteurs à la progestérone. Les récepteurs aux oestrogènes étaient situés dans les cellules épithéliales placées dans la lumière des glandes alors que les récepteurs à la progestérone se trouvaient dans les cellules épithéliales suprabasales non lumineales et les cellules du stroma. Les cellules suprabasales et stromales interviennent dans la croissance et la multiplication des glandes alors que les cellules épithéliales sont à l'origine des sécrétions des glandes. La progestérone agit alors probablement par leur intermédiaire sur la croissance du tissu mammaire et les oestrogènes sur la lactogénèse. Ceci permettrait d'expliquer qu'un excès en progestérone comme lors du metœstrus, d'une gestation ou d'un apport exogène puisse engendrer une croissance accrue du tissu mammaire. A l'heure actuelle, aucun outil pronostique ne permet de distinguer les chattes qui vont développer cette affection après imprégnation progestéronique.

#### 2.2.2.2. L'hormone de croissance

Ordas *et al.* en 2004 ont détaillé le mécanisme hormonal d'apparition de la fibroadénomatose. (93) Ils ont constaté que sur 22 cas de fibroadénomatose, les tissus exprimaient tous des récepteurs à la progestérone ainsi que l'hormone de croissance, GH. De plus, dans 77% des cas, le tissu mammaire exprimait également IGF-I. Comme dans l'étude précédente les récepteurs à la progestérone se trouvaient dans les cellules intermédiaires épithéliales et suprabasales et non lumineales. Or l'expression de la GH se trouvait dans les mêmes cellules. L'expression de la IGF-I se trouvait par contre dans les fibroblastes.

Ces observations sont à rapprocher des données obtenues chez la chienne concernant l'expression ectopique mammaire de GH et sa prolifération sous imprégnation progestéronique (Paragraphe 1.3.1.1.3.).

En conclusion, une production locale de GH stimulée par la progestérone pourrait agir directement sur la croissance du tissu mammaire mais également par l'intermédiaire de la IGF-I d'une manière autocrine/paracrine. (84, 93) Les raisons pour lesquelles certaines chattes plutôt que d'autres développent une fibroadénomatose sous progestérone endogène ou exogène restent indéterminées. Des variations individuelles et des sensibilités tissulaires doivent être mises en cause. (56)

Ces études nous montrent donc le rôle primordial de la progestérone dans la croissance mammaire et dans l'apparition de la fibroadénomatose. Une imprégnation excessive de progestérone à long terme semble pouvoir induire une prolifération mammaire par l'intermédiaire d'une sécrétion de GH et de IGF-I. Ces observations invitent à considérer l'intérêt des antiprogestérones lors de fibroadénomatose.

### 2.2.3 Le traitement de la fibroadénomatose

L'arrêt de l'imprégnation de progestérone peut stopper un processus de fibroadénomatose. Ainsi, lors de l'apparition des symptômes chez une jeune chatte pendant ses premières chaleurs, les lésions peuvent disparaître sans traitement à la fin du metœstrus. Néanmoins, le risque de récurrence aux prochaines chaleurs est important. Jusqu'à présent, le traitement de choix reste l'ovariectomie évitant tout risque de récurrence. Le tissu mammaire régresse et retrouve un aspect normal en trois à quatre semaines. Bien entendu, ce traitement, ne peut être conseillé pour une chatte reproductrice ou pour un propriétaire refusant la stérilisation.

#### 2.2.3.1. La mifépristone

L'administration de mifépristone sur des chattes gestantes et présentant une fibroadénomatose, à la dose de 6mg/kg de manière quotidienne en injection SC pendant plus

de 5 jours a provoqué l'avortement mais également la réduction de l'hyperplasie mammaire. Les injections ont dû être répétées au 9<sup>ème</sup>, 14<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> jour de traitement pour observer la régression complète des lésions mammaires le 28ème jour. (64)

### 2.2.3.2. L'aglépristone

En 2001, Wehrend *et al.* ont utilisé l'aglépristone pour le traitement de la fibroadénomatose chez six chattes. (115) L'aglépristone a été administrée en SC à 10mg/kg par jour pendant 4 à 5 jours. Cinq jours après la première injection, le volume du tissu mammaire avait diminué et l'involution complète a eu lieu en trois à quatre semaines, comme lors d'ovariectomie. Aucun effet secondaire n'a été observé sur les chattes.

En 2002, Görlinger *et al.* ont testé un deuxième protocole. (56) Les chattes ont reçu soit, 10 mg/kg d'aglépristone deux fois à 24 heures d'intervalle une fois par semaine, soit 20 mg/kg d'aglépristone en une seule prise une fois par semaine, et ce jusqu'à disparition des symptômes. Ces traitements ont été efficaces dans 95 % des cas. Aucun effet secondaire n'a été observé en dehors d'une discrète irritation cutanée au point d'injection. Les deux protocoles sont donc efficaces mais ce dernier est plus pratique pour les propriétaires, les obligeant à venir une fois par semaine et non une fois par jour.

Dans la même étude, une fibroadénomatose par injection de progestatif chez un chat mâle a été également induite. (56) Le traitement à l'aglépristone a permis une diminution de la taille des mamelles mais une récurrence a eu lieu 13 jours après la fin du traitement. Lors de fibroadénomatose secondaire aux progestatifs, cette observation invite à envisager de renouveler le traitement à l'aglépristone, la demi-vie des progestatifs étant plus longue que celle de l'hormone naturelle.

Histologiquement, lors de fibroadénomatose, on observe une prolifération importante de cellules épithéliales, des glandes présentant des lumières très élargies et un œdème péri-glandulaire important. Sept jours après le traitement avec l'aglépristone, les cellules épithéliales se trouvaient en plus faible quantité, les glandes avaient des lumières collabées et

l'œdème péri-glandulaire avait disparu. (56) La quantité des récepteurs à la progestérone a également été déterminée par immunohistochimie. (115) Comme dans les études précédentes, ces récepteurs ont été retrouvés exclusivement dans les cellules intermédiaires du tissu mammaire. Le pourcentage de récepteurs à la progestérone dans le tissu avant et après traitement à l'aglépristone était respectivement de 78,2% et 80,4%. Ainsi, le traitement à l'aglépristone n'a aucune influence sur le nombre de récepteurs à la progestérone.

L'aglépristone semble être une bonne alternative à l'ovariectomie dans le traitement de la fibroadénomatose. Elle est efficace en quelques semaines et sans effets secondaires. De plus, certains cas d'ovariectomie ont été décrits sur des chattes atteintes de fibroadénomatose sans succès. Seul le traitement à l'aglépristone a permis une régression des lésions. Cette observation est étonnante étant donné que l'ovariectomie supprime normalement définitivement la source de progestérone. On peut se demander si dans ces cas, l'échec du traitement chirurgical est lié à une rémanence ovarienne, un apport exogène de progestatif, une sécrétion ectopique de progestérone ou si simplement il existe encore certains éléments de l'origine de cette affection qui nous échappent. Dans tous les cas, le traitement médical est plus long que le traitement chirurgical mais les chances de réussite sont toutes aussi bonnes.

Chez une chatte reproductrice, ce traitement médical est donc une bonne option. Malheureusement, pour l'instant, peu d'études ont été réalisées et le meilleur protocole à utiliser reste encore à être validé. Il serait surtout important de connaître les conséquences à long terme de ce traitement. En effet, l'aglépristone ne diminuant pas la quantité de récepteurs à la progestérone mais provoquant juste un blocage temporaire, on peut se demander quel est le risque de récives avec cette molécule.

Nous avons donc étudié, les utilisations en cours de validation de l'aglépristone. Cette molécule paraît prometteuse dans l'induction de la mise bas et dans le traitement de la fibroadénomatose féline. L'aglépristone étant un anti-progestif, d'autres utilisations potentielles concernent bien entendu différentes affections ou syndromes faisant intervenir la progestérone comme élément déterminant.



### 3. L'aglépristone et ses applications hypothétiques

### 3.1. Les antiprogestérones et les dysendocrinies

#### 3.1.1 L'acromégalie : étiopathologie

L'acromégalie est une maladie qui résulte de la sécrétion excessive de GH aussi appelé somatotropine. Elle se caractérise par une croissance exagérée des tissus mous, des os et des viscères ainsi qu'un dérèglement du métabolisme glucidique. (101)

L'acromégalie est une maladie rare qui affecte principalement des chiennes non stérilisées adultes âgées. Il a été établi que l'imprégnation répétée ou prolongée de l'organisme par les progestagènes est à l'origine d'une hypersécrétion de GH par la glande mammaire (Paragraphe 1.3.1.1.3.). Dans certaines études, l'injection de progestatifs à haute dose entraîne même des signes cliniques d'acromégalie. (26, 95, 99) A l'état naturel, les signes cliniques d'acromégalie sont observés lors de diœstrus chez la chienne âgée. (26) Il est fortement suspecté que les cycles répétés puissent provoquer à terme une hyperprogestéronémie chronique à l'origine de l'acromégalie.

Les mesures de GH plasmatique retrouvées chez la chienne acromégale peuvent atteindre 100 ng/ml. Néanmoins, une valeur de 10 ng/ml peut suffire à induire les signes cliniques de l'acromégalie. Les valeurs plasmatiques de GH basales ne sont en effet pas corrélées à l'importance des symptômes. (27)

Chez la chatte, la physiopathologie est différente. En effet, la maladie est beaucoup plus rare dans cette espèce et atteint dans 90% des cas, des mâles. On retrouve chez les chats atteints d'acromégalie, un adénome hypophysaire sécrétant la GH comme cela est décrit chez l'homme. Néanmoins, la sécrétion de GH par la glande mammaire sous l'influence de

progestérone existe (Paragraphe 2.2.2.2.) mais cette sécrétion ne semble jamais atteindre des valeurs plasmatiques ou des effets endocriniens suffisants pour induire une acromégalie. (95)

La GH agit par la suite sur ses tissus cibles soit par action directe (effet diabétogène principalement) soit par l'intermédiaire de son second messenger IGF-I. Cette somatomédine stimule les mécanismes de croissance cellulaires et tissulaires. Ainsi, on observe un accroissement des tissus mous et osseux, une organomégalie et des modifications de la silhouette.

### 3.1.2. L'acromégalie et le diabète insulino-résistant

La GH est une hormone diabétogène. Elle est hyperglycémisante en inhibant le transport du glucose dans le tissu adipeux, en stimulant la glycogénolyse et en diminuant l'utilisation du glucose par les cellules. Elle est également hyperinsulinémisante en stimulant directement les cellules  $\beta$  du pancréas sécrétant l'insuline. Dans une étude réalisée sur 22 chiennes recevant des progestatifs de synthèse, il a été constaté que cette imprégnation progestéronique induisait une augmentation des valeurs plasmatiques d'insuline et que dans 25% des cas elle provoquait un épuisement des cellules  $\beta$  du pancréas. (100) De plus, la GH induit une résistance à l'insuline en provoquant une diminution du nombre de récepteurs à l'insuline, en altérant la transduction de son signal et en perturbant le métabolisme intra-cellulaire de l'insuline.

L'état d'hypersomatotropisme peut donc générer une intolérance au glucose et éventuellement un diabète sucré non-insulinodépendant insulino-résistant. Ce diabète sucré est réversible ou non selon la durée de l'imprégnation progestéronique, de la sensibilité individuelle à la GH et des capacités sécrétoires du pancréas.

Certaines chiennes peuvent développer un diabète sucré sous imprégnation progestéronique sans pour autant présenter d'autres signes d'acromégalie. Il a été montré que ces chiennes diabétiques présentaient des valeurs plasmatiques en GH élevées alors que chez des chiens mâles diabétiques, les valeurs plasmatiques de GH étaient normales. De plus ces chiennes nécessitent des doses en insuline presque quatre fois plus élevées que les mâles pour équilibrer leur diabète. Il a également été montré que ce diabète était réversible à l'ovariohystérectomie de ces chiennes. (26)

En situation physiologique, la progestéronémie élevée lors d'une gestation provoque une sécrétion accrue de GH et donc une insulino-résistance. Le fœtus ayant un grand besoin en glucose, cette insulino-résistance est une adaptation des carnivores à leur régime riche en protéines et pauvre en sucres. Ainsi, la glycémie peut être maintenue à un taux suffisant pour entretenir la gestation. Ce phénomène est réversible puisque après la mise bas, l'animal retrouve sa sensibilité à l'insuline. (10) Il existe donc différents exemples, pathologiques et physiologiques, de dialogues entre progestérone, GH et insuline susceptibles d'entraîner une intolérance au glucose voir un diabète sucré.

### 3.1.3. L'acromégalie et l'hypercorticisme

L'hyperprogestéronémie responsable de la sécrétion excessive de la GH peut également induire une insuffisance corticotrope iatrogène, par compétition au niveau des sites de fixation sur la protéine de transport commune (Cortisol binding globulin). Dans une étude réalisée en 1997, il a été montré que lors d'injections de hautes doses d'acétate de medroxyprogesterone ou de proligestone, les valeurs plasmatiques d'ACTH et de cortisol diminuaient. (100) Ces progestatifs ont en effet une affinité accrue pour les récepteurs des glucocorticoïdes induisant un effet agoniste des corticoïdes en se liant à leur récepteur. La progestérone provoque donc un dérèglement biologique comparable à celui observé chez des chiens recevant des traitements à base de glucocorticoïdes.

### 3.1.4. Acromégalie : signes cliniques

L'expression clinique de l'acromégalie est variable et dépend de la chronicité de l'imprégnation progestéronique et de la sensibilité individuelle. On observe une surcharge pondérale et un élargissement du thorax et de la région pharyngée et laryngée entraînant un état de fatigue, un essoufflement à l'effort, et des ronflements. Une insuffisance respiratoire inspiratoire semble être le motif de consultation le plus fréquent. La croissance des tissus mous de la région pharyngée et laryngée peut être tellement importante, qu'une trachéostomie d'urgence est parfois nécessaire. (27) La chienne est fréquemment prognathe avec un élargissement des espaces interdentaires (Figure 12). A la palpation abdominale une hépatomégalie est souvent mise en évidence.

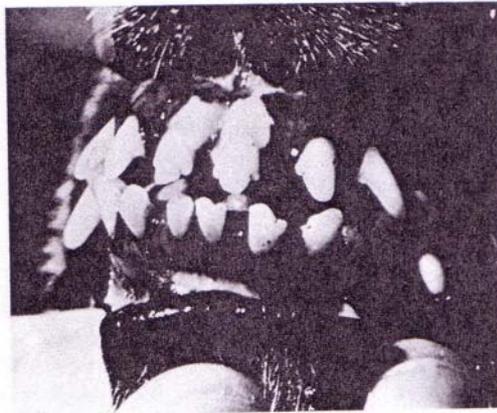


Figure 12 : Chienne acromégale : on remarque la prognathie et l'élargissement des espaces interdentaires. (101)

Des signes cliniques liés à un éventuel diabète sucré sont également présents. Ainsi, on peut retrouver une polyurie-polydipsie, une glycosurie et éventuellement une polyphagie. (101) Le diabète sucré induit par l'hypersomatotropisme est généralement transitoire et disparaît à la suppression de la progestérone donc soit à la fin du diœstrus soit à l'arrêt d'un traitement progestatif.

Une polyurie-polydipsie est observée dans la majorité des cas d'acromégalie associée ou non à un diabète sucré. Dans les cas où le diabète est absent, la PUPD est souvent présente ; l'hyposthénurie observée la rapproche de la présence d'un diabète insipide dont l'origine n'est pas déterminée.

Lors d'acromégalie l'excès progestéronique et l'hypersomatotropisme entraînent des anomalies de l'appareil reproducteur. Les chiennes présentent très souvent des nodules mammaires et une galactorrhée. De plus, ces chiennes peuvent développer des pyomètres ou mucomètres.

En conclusion, l'acromégalie est un dérèglement hormonal complexe. L'origine de cette maladie est l'état d'hyperprogestéronémie soit physiologique chez une chienne âgée soit par un apport exogène. Dans tous les cas, cette progestérone stimule une hypersécrétion de GH, à l'origine de tous les troubles.

### 3.1.5 L'acromégalie : traitement

#### 3.1.5.1. Suppression de l'état d'hyperprogestéronémie

La suppression de la source de progestérone permet la guérison de la chienne. (27) L'ovariectomie ou l'arrêt des traitements progestatifs, assurent une normalisation des sécrétions hormonales. Ainsi, les valeurs de GH redeviennent normales rapidement après la chirurgie (Figure 13). Dans une étude, la GH passait d'une moyenne de  $82,9 \pm 35,9$  ng/ml avant l'intervention à  $2,8 \pm 0,7$  ng/ml après. (27) Toutes les chiennes présentées pour une insuffisance respiratoire à l'inspiration se sont améliorées. Dans la majorité des cas, l'hyperglycémie a disparu également. D'une manière générale, les symptômes ont régressé en quelques semaines à quelques mois.

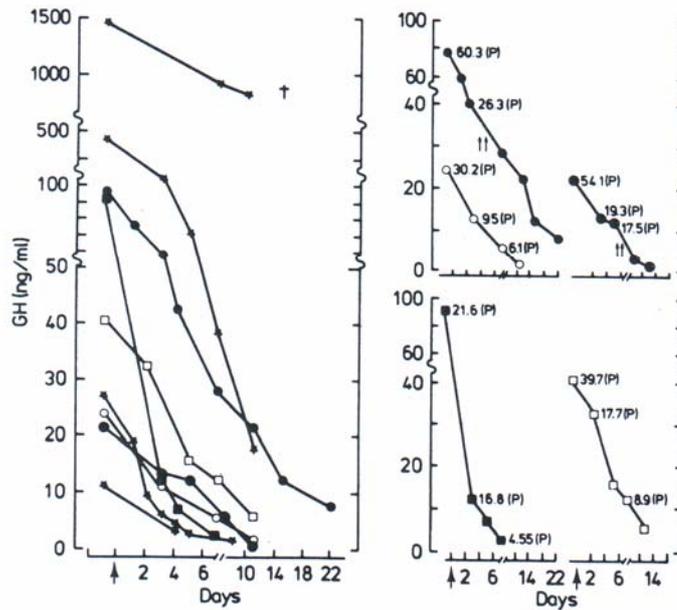


Figure 13 : Diminution de la GH suite à une ovariectomie (à gauche) ou suite à une chute de progestéronémie spontanée (à droite). (26) La flèche le long de l'axe des abscisses nous indique le jour de la chirurgie. Les valeurs de la progestéronémie sont indiquées entre parenthèse sur les courbes de droite.

### 3.1.5.1 La mifépristone

Une étude réalisée en 1987, a utilisé un analogue de la somatostatine (hormone inhibitrice de la sécrétion de GH au niveau central) et la mifépristone sur deux chiennes acromégales. Elles ont reçu la somatostatine de synthèse le premier jour de traitement puis de la mifépristone 24 heures après à 2,5 mg/kg deux fois par jour pendant 6-7 jours. La somatostatine n'a provoqué

aucune variation de la concentration plasmatique en GH des chiennes. Par contre, la GH a chuté rapidement après le traitement avec la mifépristone et les signes d'acromégalie se sont estompés. (114)

L'utilisation d'antiprogestatifs pourrait être une bonne perspective thérapeutique de l'acromégalie et une alternative à l'ovariectomie. Il serait donc intéressant de réaliser des études avec l'aglépristone pour ainsi tester son efficacité dans le traitement de cette maladie.

## 3.2. Les antiprogestérones et la cancérologie

### 3.2.1 L'aglépristone et les tumeurs mammaires

#### 3.2.1.1. Généralités

Les tumeurs mammaires constituent le deuxième type de tumeur la plus fréquente chez la chienne et la troisième chez la chatte. (67) Ces tumeurs concernent les femelles âgées de plus de 10 ans et non stérilisées. Environ 50 % de ces tumeurs sont malignes chez la chienne alors qu'elles le sont dans presque tous les cas chez la chatte.

L'ovariectomie chez la jeune chienne, en supprimant l'apport des hormones endogènes, est une bonne prophylaxie pour ces tumeurs. Le traitement des tumeurs mammaires est l'exérèse complète de la chaîne mammaire suivie ou non par une chimiothérapie selon le grade de malignité.

#### 3.2.1.2. La physiopathologie des tumeurs mammaires

De manière générale, une tumeur est caractérisée par une croissance excessive et anarchique des cellules d'un tissu. Un marquage immunohistochimique de la prolifération cellulaire permet de montrer que les tumeurs mammaires bénignes sont caractérisées par un index de

prolifération faible mais plus important que le tissu mammaire sain. Par contre, les carcinomes ont un index de prolifération extrêmement élevé localisé à la fraction épithéliale des glandes mammaires, caractérisant leur malignité. (24)

### 3.2.1.2.1. La physiopathologie du cancer du sein chez la femme

#### 3.2.1.2.1.1. Rôle des hormones sexuelles

Il semblerait que les hormones stéroïdes contribuent au développement du cancer du sein chez la femme. L'implication des oestrogènes est très fortement évoquée et celle de la progestérone est plus controversée. (54) Le rôle exact de la progestérone dans l'apparition du cancer du sein (promoteur ou protecteur) reste encore incertain et peu clair. Il semblerait simplement, que les femmes ayant reçu des contraceptifs à base d'acétate de médroxyprogestérone dans leur jeune âge, avant leur première grossesse et pendant une durée relativement longue, présenteraient un risque plus élevé de développer un cancer du sein. (106)

#### 3.2.1.2.1.2. L'hormone de croissance

Il a été montré chez la femme, que l'expression du récepteur de l'hormone de croissance GH était plus importante dans les carcinomes mammaires que dans les tissus sains (Figure 14). De plus, il a été démontré une corrélation positive entre l'expression de ce récepteur et l'expression du récepteur à la progestérone suggérant ainsi une interaction éventuelle entre les deux dans l'apparition des cancers du sein. (52) Le rôle de l'IGF-I est également à mettre en cause. L'expression de l'ARNm (Acide RiboNucléique messenger) des protéines de liaison de ces hormones serait en plus grande quantité dans les cellules mammaires tumorales que dans les cellules saines. (78)

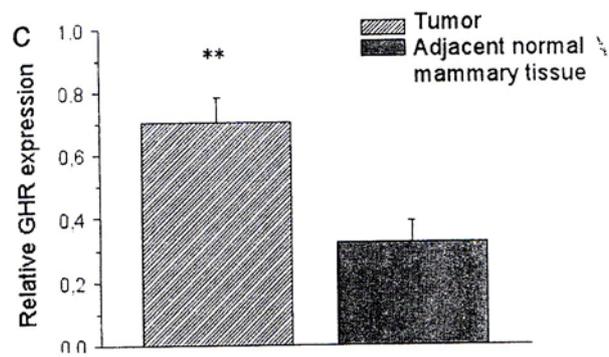


Figure 14 : Quantité relative de l'expression du récepteur de la GH dans le tissu mammaire cancéreux et dans le tissu sain. (52)

#### 3.2.1.2.2. La physiopathologie des tumeurs mammaires chez les carnivores domestiques

Chez la chienne, l'apport exogène de progestérone (acétate de médroxyprogestérone ou proligestone à haute dose en SC) a entraîné l'apparition de tumeur mammaire bénigne dans 50% des cas. (99) Par contre, chez le chat, il semblerait que l'apport d'acétate de médroxyprogestérone influence peu sur l'apparition de tumeurs mammaires. (59)

Donnay *et al.* en 1995 ont recherché l'expression des récepteurs de la progestérone et des oestrogènes dans le tissu mammaire sain et tumoral. Ils ont constaté que les deux types de récepteurs étaient exprimés dans 72% des tumeurs et dans 94% des tissus normaux. De plus, la concentration de ces récepteurs était significativement plus faible dans les carcinomes et sarcomes que dans les autres types de tumeurs. Finalement, il a été constaté que la

concentration des récepteurs diminuait de manière significative avec l'augmentation de la taille de la lésion tumorale. (25)

Geraldes *et al.* en 2000 ont également tenté d'éclaircir le rôle des hormones stéroïdes dans le déterminisme des tumeurs mammaires en comparant les indices de prolifération des tumeurs mammaires et l'expression de récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone par ces tissus. Les récepteurs aux oestrogènes n'ont été retrouvés que dans un seul des tissus mammaires cancéreux malins (sur 6 tissus mammaires sains, 11 tissus tumoraux bénins et 10 tissus tumoraux malins). Les récepteurs à la progestérone ont, par contre, été retrouvés dans les tissus normaux, bénins et malins. Néanmoins une corrélation négative a été retrouvée entre le degré de prolifération de la tumeur et la présence de ces récepteurs. Les tumeurs à haut grade de malignité ne présentaient donc pas de récepteurs à la progestérone. Il a donc été suggéré, que l'évolution d'une tumeur mammaire vers un grade malin, s'accompagnait d'une diminution de ces récepteurs. La progestérone pourrait être impliquée par le biais de son transducteur dans l'apparition de tumeur bénigne, mais par la suite, les tumeurs mammaires de chiennes acquièrent une croissance spontanée et autonome. (54)

Le rôle exact de la progestérone et son mode de fonctionnement dans l'apparition de ces tumeurs reste donc encore imprécis. En effet, chez la chienne, son apport entraîne l'apparition de tumeur mais bénigne seulement. De même, les récepteurs de l'hormone sont surtout retrouvés dans les tumeurs bénignes et peu dans les malignes. Finalement, la prévention de l'apparition de ces tumeurs par la stérilisation chirurgicale est efficace chez la chienne mais seulement si elle est réalisée avant l'âge de deux ans. Il existe donc de nombreuses contradictions et il est donc alors difficile de déterminer l'importance réelle de la progestérone dans l'évolution de ces affections. On peut simplement conclure que la progestérone en interaction avec l'hormone de croissance, peut être à l'origine de perturbations dans la croissance du tissu mammaire.

Néanmoins, en s'interrogeant sur le rôle de la progestérone dans l'apparition des tumeurs mammaires, il est opportun de s'intéresser à l'utilisation d'antiprogestif dans le traitement de ces cancers.

### 3.2.1.3. Les antiprogestérones et le traitement des tumeurs mammaires

Le rôle des hormones dans l'apparition et la thérapeutique des tumeurs mammaires fait l'œuvre de nombreuses études. Les oestrogènes ont été beaucoup mis en cause dans la physiopathologie du cancer du sein chez la femme. Ainsi l'utilisation de tamoxifène (antioestrogène) et de progestatifs pour le traitement des tumeurs mammaires est évoquée. Néanmoins, il semblerait que les progestatifs pouvaient avoir autant un rôle d'inhibition que de stimulation de croissance des cellules cancéreuses selon les doses auxquelles ils étaient prescrits.

#### 3.2.1.3.1. Les effets antimitotiques de la mifépristone

Chez la femme, la mifépristone (RU 486) aurait un effet antiprolifératif sur les cellules cancéreuses mammaires. En effet, cette molécule se lie aux récepteurs de la progestérone avec plus d'affinité que la progestérone elle-même. Le complexe formé par la liaison de la mifépristone au récepteur, se fixe alors sur l'ADN des cellules en limitant sa transcription. Les mitoses sont ralenties voir absentes et la prolifération du tissu mammaire est inhibée. De plus, la mifépristone aurait même un effet cytotoxique provoquant ainsi l'apoptose des cellules cancéreuses mammaires. (65)

Récemment, l'essai thérapeutique de la mifépristone a été réalisé sur des tumeurs mammaires de rattes métastasées aux nœuds lymphatiques et aux poumons. Le traitement a permis une régression des métastases lymphatiques et pulmonaires en 24 heures. Au niveau cellulaire, la mifépristone a induit une apoptose des cellules cancéreuses. De plus, elle a inhibé l'expression des récepteurs à la progestérone de ces cellules. Malgré ces résultats prometteurs, il est indispensable de remarquer que les études réalisées pour le moment restent expérimentales. Parallèlement des essais sont en cours sur la femme mais portent sur des effectifs trop faibles. (112)

#### 3.2.1.3.2. Les essais thérapeutiques avec la mifépristone sur la femme

La mifépristone a déjà été utilisée chez 22 femmes en France, chez qui aucun traitement (chimiothérapie, radiothérapie ou tamoxifène) n'avait été efficace. L'administration de 200 mg/ jour de RU 486 a montré une régression ou une stabilisation des lésions en 4 à 6 semaines de traitement chez 50% des femmes. Ce traitement n'a présenté aucun effet secondaire et a été bien toléré par toutes les femmes. La mifépristone a provoqué une augmentation de la cortisolémie qui s'est révélée bénéfique pour son rôle antalgique chez les femmes ayant des métastases osseuses. Il a été constaté que la mifépristone était efficace uniquement chez les femmes qui présentaient des tumeurs mammaires possédant des récepteurs à la progestérone ; celles pour qui le traitement était inefficace, ne présentaient que des récepteurs aux oestrogènes. (81)

Un deuxième essai a été réalisé dans les Pays Bas chez 11 patientes présentant des cancers du sein avec métastases. Elles ont reçu 200-400 mg/jour de mifépristone pendant 3 à 34 semaines. Chez 54 % de ces femmes une stabilisation de la maladie pendant 3 à 8 mois a été constatée. Seulement deux femmes ont présenté des effets secondaires liés aux effets antiglucocorticoïdes de la molécule. Ils ont également montré, que l'effet inhibiteur sur la croissance tumorale était accru lorsque la mifépristone était associée à un antioestrogène tel que la tamoxifène. (5)

Chez les carnivores domestiques, aucune étude n'a été réalisée pour le moment. Le rôle de l'aglépristone reste à définir même si le faible nombre de tumeurs malignes exprimant le récepteur rend la perspective d'un bénéfice moins envisageable que dans d'autres espèces.

### 3.2.2. Le léiomyome utérin

Les tumeurs utérines sont très rares chez les carnivores domestiques. Leur incidence est de 0,3 - 0,4 % chez la chienne et 0,2 – 1,5 % chez la chatte. Les adultes et les animaux âgés sont les plus touchés. Pour 85 – 90 % de ces tumeurs chez la chienne, ce sont des léiomyomes. Ces tumeurs sont d'origine mésenchymale et sont en général bénignes, non envahissantes localement, non métastatiques et ont une croissance lente. Elles sont souvent multiples quand elles sont présentes dans l'utérus. Par contre, chez la chatte, les tumeurs utérines les plus

fréquentes sont des adénocarcinomes. Les léiomyosarcomes sont extrêmement rares chez les deux espèces. (72)

Les tumeurs vulvaires et vaginales chez la chienne sont plus fréquentes. Elles représentent 2,4 – 3 % des néoplasmes canins et sont les deuxième tumeurs les plus fréquentes de l'appareil reproducteur femelle après les tumeurs mammaires. Elles sont pour la majorité des cas également des léiomyomes. Elles sont observées sur des chiennes âgées non stérilisées. (72)

Les léiomyomes utérins se manifestent rarement par des signes cliniques mais ils peuvent provoquer des métrorragies, et parfois engendrer des pyomètres. Le traitement de choix du léiomyome jusqu'à présent est l'ovariohystérectomie. Chez la femme, des alternatives à l'hystérectomie sont en cours d'études et notamment l'utilisation d'anti-progestérone.

#### 3.2.2.1. La physiopathologie du léiomyome

Chez la femme, le mécanisme d'apparition de cette tumeur reste encore mal connu. Les hormones stéroïdes, un rôle génétique et des facteurs de croissance interviennent tous en interaction les uns avec les autres. Les léiomyomes possèdent une quantité plus importante en récepteur aux oestrogènes que le myomètre normal. De plus, il semblerait que les cellules léiomyomales puissent synthétiser une enzyme à activité aromatasase permettant la synthèse *in situ* d'oestrogènes. Ainsi, un mécanisme paracrine/autocrine pourrait être à l'origine de la croissance de la tumeur. Il semblerait également que la progestérone ait un rôle de stimulation dans la croissance du tissu puisque l'indice mitotique des cellules est accru lors des phases à imprégnation progestéronique dans le cycle mensuel de la femme. (22)

Chez la chienne, peu d'études portent sur le léiomyome utérin de par sa rareté. Il est suspecté, par contre, que les léiomyomes vaginaux et vulvaires puissent être également hormonaux dépendant ; il est toujours conseillé de réaliser une ovariohystérectomie lors de l'exérèse chirurgicale de la tumeur pour éviter les récurrences. (72)

### 3.2.2.2. Le traitement du léiomyome

La mifépristone a été utilisée chez la femme dans le traitement du léiomyome. L'administration de RU 486 à 25 mg par jour permet une réduction de la taille de la tumeur de presque 50 % en 12 semaines. Les effets secondaires observés sont minimes. Certaines femmes peuvent présenter des nausées, des vomissements et de la fatigue. Néanmoins, cette molécule est très bien tolérée et il semblerait que le traitement puisse être maintenu pendant 6 mois et qu'il puisse même être de nouveau administré en cas de récurrences. (22)

La mifépristone semble donc être efficace dans le traitement du léiomyome chez la femme. Néanmoins, pour le moment les études sont trop peu nombreuses et restent à l'échelle expérimentale. Il serait sans doute pertinent d'envisager des études chez la chienne avec l'aglépristone. En première intention, elle pourrait éviter l'ovariohystérectomie chez des chiennes très âgées dont l'anesthésie serait trop risquée. Parallèlement, des études pourraient être réalisées sur ses éventuels effets antitumoraux sur des léiomyomes vaginaux ou vulvaires. En cas d'efficacité, son intérêt curatif ou préventif (lutte contre les récurrences) pourrait être testé.

### 3.2.3. Le méningiome

Le méningiome constitue la tumeur cérébrale la plus fréquente chez le chien et le chat. Elle dérive des cellules arachnoïdes, en particulier celles qui sont associées avec le sinus veineux de la dure mère. Ces tumeurs sont pour la plupart bénignes.

Le méningiome peut avoir plusieurs localisations. Les méningiomes cérébraux constituent 33-47 % des tumeurs cérébrales primaires chez le chien et 56 % chez le chat. Elles atteignent les animaux âgés. Le Berger allemand et le Colley semblent prédisposés et les femelles sont plus touchées que les mâles. Les méningiomes spinaux constituent 14% des tumeurs du système nerveux central chez le chien et 4% chez le chat. Par contre, dans ces cas, le mâle est plus atteint que la femelle. Finalement, de manière plus rare, les méningiomes peuvent être orbitaux ou paranasaux. (2)

Plusieurs études suggèrent une hormono-dépendance des méningiomes ou au moins une modification du nombre de récepteurs à la progestérone dans ces tumeurs.

### 3.2.3.1. Les récepteurs hormonaux

Mandara *et al.* ont montré par des analyses immunohistochimiques, que l'expression des récepteurs aux oestrogènes dans une cellule de méningiome était de 2,19 – 5,16 % alors que l'expression des récepteurs de la progestérone était présente à une moyenne de 36,89 % chez le chien et 34,93 % chez le chat. (77) Une positivité nucléaire supérieure de 5 % pour les récepteurs aux oestrogènes dans les méningiomes n'a été retrouvée que dans 25 % des cas alors qu'une positivité nucléaire importante pour les récepteurs à la progestérone a été observée dans tous les cas. Par contre, cette positivité était plus faible dans les tumeurs malignes que dans les bénignes. Il existe clairement une corrélation négative entre le nombre de récepteurs et l'index prolifératif des méningiomes. Plus la tumeur est maligne moins elle possède de récepteurs à la progestérone. Ceci peut servir, ainsi, comme un facteur pronostique.

Dans l'étude de Adamo *et al.* il a été montré que 93% des méningiomes présentaient une détection immunohistochimique positive pour les récepteurs de progestérone. (1) Chez 75% des chiens ayant des méningiomes bénins, le pourcentage de cellules positives était supérieur à 80%. Par contre les tumeurs malignes avaient 32% de cellules positives. Chez le chat, tous les méningiomes étaient bénins et pour 80 % d'entre eux, les cellules étaient positives à plus de 80%. De plus, les méningiomes dont la localisation était spinale, avaient tous plus de 80% de leurs cellules positives. Les réactions immunohistochimiques pour les récepteurs aux oestrogènes étaient négatives dans 90 % des cas chez le chien et dans 100% des cas chez le chat. Il a également été constaté que l'expression des récepteurs à la progestérone était inversement proportionnel au degré de malignité de la tumeur.

Finalement, dans une étude réalisée en 2000 par Théon *et al.* 70% des cellules tumorales de méningiomes possédaient des récepteurs à la progestérone. Aucun récepteur aux oestrogènes n'a été mis en évidence. (107) Chez l'homme, il semblerait que 72% des méningiomes possèdent des récepteurs à la progestérone. (57)

Malgré de nombreuses études montrant la présence de ces récepteurs à la progestérone dans les cellules de méningiome, aucune d'entre elle ne met en évidence l'importance de ce récepteur dans le déterminisme de cette tumeur. En effet, leur activité fonctionnelle et leur capacité de liaison en relation avec une croissance tumorale restent inconnues.

Le déterminisme exact de l'apparition de ces tumeurs reste donc encore mal compris. D'autant plus, que dans les populations des animaux étudiés, nombre d'entre eux sont stérilisés et certains sont des mâles. Néanmoins, la détection des récepteurs à la progestérone invite à caractériser leur éventuel couplage à une voie de transduction et les éventuels effets d'un traitement à base d'antiprogestérone. (77)

### 3.2.3.2. Le traitement du méningiome

#### 3.2.3.2.1. La chirurgie

Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale de la tumeur. Néanmoins, parfois la localisation du méningiome rend l'opération délicate voire impossible. La radiothérapie est utilisée en traitement seul quand la tumeur est mal placée ou en traitement adjuvant. Elle est surtout utilisée chez le chien.

Chez le chat, après le traitement chirurgical, le taux de récurrence est de 22% en 18-47 mois. La médiane de survie pour le chat après exérèse chirurgicale est de 26 mois. La médiane de survie pour un chien ayant reçu un traitement chirurgical seul est de 7 mois. Le taux de survie à 2 ans pour un chien ayant reçu un traitement chirurgical et une radiothérapie est de 68%. (1, 2)

#### 3.2.3.2.2. Les antiprogestérones

##### 3.2.3.2.2.1. Chez la femme

L'association d'antiprogestagènes à la thérapie du méningiome est en cours d'investigation. Le méningiome en médecine humaine, est plus fréquent chez la femme au moment de la phase lutéale et est souvent associé au cancer du sein. Cette tumeur peut parfois provoquer des symptômes s'aggravant lors d'une grossesse et disparaissant après l'accouchement. (91) De plus, la découverte de récepteurs hormonaux à la progestérone d'une manière importante dans les cellules de méningiomes ainsi que le faible taux de récepteur aux oestrogènes, nous indique que la progestérone pourrait influencer la croissance de ces tumeurs. (1)

En 1987, Olson *et al.* ont montré que la mifépristone avait des effets inhibiteurs sur la croissance des cellules de méningiome. (91) Ils ont implanté des méningiomes humains chez des souris, qui ont ensuite reçu un traitement à la mifépristone. L'index mitotique des tumeurs diminuait après le traitement et chez 2 souris sur 3, les nodules ont complètement disparu en 10 semaines de traitement.

Plus tard, en 1991, Grunberg *et al.* ont réalisé un essai thérapeutique sur 14 patientes atteintes de méningiomes dont l'exérèse était impossible. (57) La mifépristone a été administrée à raison de 200 mg par jour prévu pour un an. Une régression importante de la tumeur a eu lieu dans 38% des cas en 6 à 12 mois de traitement et 78% des patientes ont démontré une amélioration clinique pendant le traitement. Un échec total a été observé sur deux patientes. Il

s'est avéré que ces deux patientes avaient des méningiomes malins. La tolérance à long terme de la mifépristone était bonne et peu d'effets secondaires ont été observés.

En 1994, Matsuda *et al.* (80) ont montré que les antiprogestérones (mifépristone et onapristone) avaient des effets anti-tumoraux sur des cellules de méningiomes *in vitro*, et ceci, que les cellules possèdent des récepteurs à la progestérone ou non. Il semblerait donc que ces molécules agissent également par le biais d'autres récepteurs que ceux de la progestérone. Parallèlement, les antiprogestérones réduisaient la taille des méningiomes *in vivo* qu'ils possèdent ou non des récepteurs à la progestérone.

#### 3.2.3.2.2.2.Chez la chienne

Un chien atteint d'un méningiome a fait l'objet d'un traitement avec un antiprogestagène pendant 6 semaines ; les signes cliniques n'ont pas diminué. Aux analyses immunohistochimiques, le méningiome du chien n'exprimait aucun récepteur à la progestérone, ceci rendant l'interprétation de l'absence d'évolution difficile bien évidemment. (1)

Pour le moment, l'utilisation d'anti-hormones dans le traitement du méningiome n'a pas été étudiée en médecine vétérinaire. Le succès de certaines études chez l'homme et l'animal de laboratoire suggère l'efficacité de l'aglépristone sur des méningiomes et plaide pour le développement de protocole sur ce thème chez le chien. (2)

En conclusion, l'intérêt des antiprogestérones en cancérologie reste à évaluer. Ces molécules peuvent également avoir une utilisation dans l'amélioration des performances des chiennes, tant en reproduction en raccourcissant la durée de l'interœstrus, qu'en médecine sportive.

### 3.3. Les antiprogestérones et l'amélioration des performances

### 3.3.1. Amélioration de la fertilité par raccourcissement de l'interœstrus.

Lors de l'utilisation de l'aglépristone pour l'avortement ou pour le traitement du pyomètre, il se produit une augmentation temporaire de la prolactine, une cessation de la phase de diœstrus et un raccourcissement de l'intervalle interœstrus. Ainsi, Galac *et al.* en 2004 ont voulu voir les effets et les variations hormonales de l'administration d'aglépristone en début de phase lutéale. (51)

L'étude a été réalisée sur 6 chiennes beagles. Le premier jour de diœstrus a été caractérisé par une progestéronémie supérieure à 16 nmol/L et le dernier lorsque elle chutait en dessous de 3 nmol/L. L'interœstrus a été défini comme l'intervalle de temps entre deux proœstrus. Ainsi, les chiennes ont reçu en début de phase lutéale 10 mg/kg d'aglépristone en SC deux fois à 24 heures d'intervalle.

Il a été constaté que l'aglépristone influençait peu la concentration plasmatique de progestérone pendant le traitement. Contrairement à ce qui est observé lors de l'administration d'aglépristone pendant la gestation, la phase lutéale chez ces chiennes, n'était pas raccourcie. Néanmoins, la durée pendant laquelle la progestéronémie était très élevée en phase lutéale paraissait plus courte. Ainsi l'aglépristone administrée en phase lutéale, limite la production de progestérone en quantité mais pas en durée. (51, 98)

Par contre, les interœstrus chez les chiennes traitées sont plus courts ( $158 \pm 16$  jours) que chez les chiennes témoins ( $200 \pm 5$  jours). Ceci ne peut s'expliquer que par une diminution de la durée de l'ancœstrus.

Le raccourcissement de l'interœstrus lors de l'administration d'aglépristone en début de diœstrus permettrait d'améliorer la fertilité de la chienne. En effet, l'oœstrus suivant se produit plus rapidement donnant alors une deuxième chance à la reproduction de manière plus précoce. Ainsi, des propriétaires ou des éleveurs n'ayant pu faire reproduire la chienne à un certain oœstrus pourrait alors rapprocher les chaleurs à l'aide de l'aglépristone sans aucun effet secondaire. Néanmoins, pour le moment peu d'études ont été réalisées, et il serait également intéressant de savoir si à long terme l'aglépristone peut être utilisée sur plusieurs cycles

sexuels de la chienne. Ainsi, l'utilisation de l'aglépristone dans l'amélioration de la fertilité paraît être une bonne perspective d'avenir pour les chiennes reproductrices.

### 3.3.2. L'augmentation des performances chez les chiennes de sport

Les éleveurs et propriétaires cotoyant régulièrement les milieux de la compétition avec leurs chiennes, trouvent, souvent que leurs chiennes sont « perturbées » pendant le metœstrus, ce qui les empêche de concourir normalement.

En effet, certains scientifiques ont montré que la progestérone pouvait influencer sur les performances physiques. Ces études restent controversées et sont peu nombreuses. Les causes pouvant expliquer la baisse des performances pendant le metœstrus restent donc hypothétiques.

#### 3.3.2.1. La progestérone et la ventilation

Chez la femme, certaines études ont montrées que la ventilation était augmentée de façon significative pendant la phase lutéale. L'augmentation de la ventilation entraîne une élévation de la demande en oxygène et donc une diminution des performances sportives. L'augmentation de la progestérone en phase lutéale pourrait entraîner une alcalose, une hypercapnie et une hypoxie. (74, 21)

### 3.3.2.2. La progestérone et la thermorégulation

La progestérone entraîne une augmentation discrète de la température corporelle. Ainsi, la force musculaire serait moins bonne pendant la phase lutéale à cause de l'augmentation de la température en profondeur du muscle pendant cette période. De plus, l'augmentation de la température entraînerait une augmentation de la fréquence cardiaque. (21)

### 3.3.2.3. L'intérêt de l'aglépristone dans l'amélioration des performances

Chez les chiennes qui semblent avoir des performances diminuées au cours de leur metœstrus, on pourrait spéculer d'utiliser une molécule qui contrecarre les effets de la progestérone. Une fois, encore, l'aglépristone semble être la plus adaptée à une telle demande.

Malheureusement, pour le moment, aucune étude n'a été réalisée dans ce but précis. Le rôle exact de la progestérone dans la baisse des performances chez ces chiennes reste encore à déterminer précisément. Ainsi, l'utilisation de l'aglépristone dans ces cas, ne peut être employée actuellement. De plus, son administration pourrait être perçue comme un dopage plus qu'une thérapie réelle.





## DISCUSSION

L'aglépristone (ALIZINE ®) est une antihormone qui agit par compétition avec la progestérone mais qui ne possède aucune de ses actions. Elle mime ainsi une diminution de la progestéronémie au niveau de ses organes cibles et en particulier au niveau de l'utérus. La progestérone ayant un rôle primordial dans l'apparition de nombreuses affections, le nombre d'indications thérapeutiques potentielles de cette molécule est en pleine croissance actuellement.

L'intérêt de cette étude était tout d'abord de rassembler en un même document toutes les utilisations actuelles, présentant des indications validées, de l'aglépristone. Cette thèse pourrait ainsi éventuellement servir de guide thérapeutique aux vétérinaires praticiens. Au jour, d'aujourd'hui, l'aglépristone ne possède une AMM que dans le cadre de l'avortement et du traitement du pyomètre. Ces deux indications sont des motifs de consultations fréquents en clientèle et l'aglépristone permet de proposer une alternative à la chirurgie. De plus, elle est sans effet secondaire et facile d'utilisation.

L'administration de l'aglépristone dans le cadre de l'induction de la mise bas et dans le traitement de la fibroadénomatose n'est pour le moment qu'expérimentale. Il était donc intéressant, de montrer les diverses études cliniques en cours, leurs intérêts et leurs limites. Il semblerait que dans les deux cas, cette molécule puisse apporter des nouvelles thérapies en reproduction animale.

De nombreuses perspectives d'avenir se présentent à cette molécule. Nous avons vu que dans le domaine de l'endocrinologie, elle pourrait servir de thérapie à l'acromégalie et au diabète insulino-résistant. Des travaux de validation restent nécessaires cependant. De plus, en comparant avec ce qui est réalisé en médecine humaine chez la femme avec la mifépristone, molécule analogue, d'autres indications plus spéculatives, en cancérologie et en médecine

sportive peuvent être envisagées et nécessitent d'être explorées. Ainsi, cette étude permettrait d'offrir une synthèse exhaustive pour la recherche.

On peut se demander, néanmoins, si la comparaison entre les indications thérapeutiques de la mifépristone et de l'aglépristone est juste. En effet, ce sont toutes les deux des molécules antiprogestives, mais leurs actions ne sont pas toujours similaires. Il semblerait, par exemple, que la mifépristone ait parfois un discret effet agoniste de la progestérone que l'aglépristone ne possède pas. Ainsi, dans les affections où on ne connaît ni le rôle exact de la progestérone ni celui des oestrogènes, il est difficile de conclure à l'action précise de la mifépristone et d'en étudier alors l'utilisation de l'aglépristone.

Finalement, il est également délicat de comparer des études réalisées chez la femme avec des études à réaliser chez la chienne car leur cycle sexuel diffère. La femme a un cycle qui dure en moyenne 28 jours et il se répète de la puberté à la ménopause. Son cycle est divisé en deux phases : la phase folliculaire dominée par les oestrogènes, et la phase lutéale dominée par la progestérone. Ces deux phases sont séparées par l'ovulation. Ainsi, ses cycles sont plus courts que chez la chienne et la phase d'anœstrus est inexistante chez la femme. De plus, il est difficile de comparer des traitements sur des affections concernant ces deux espèces. En effet la physiopathologie n'est pas toujours comparable. Par exemple, le déterminisme des tumeurs mammaires n'est pas complètement élucidé chez la femme et semblerait impliquer l'oestrogène, par contre chez la chienne leur déterminisme hormonal demeure inconnu.

Ainsi, les études que nous avons présentées uniquement chez la femme avec la mifépristone ne peuvent être d'emblée appliquées à la chienne avec l'aglépristone, de par les discrètes différences entre les deux molécules, les différences entre les cycles sexuels et les différences entre la physiopathologie des affections des deux espèces.



## CONCLUSION

A travers les diverses utilisations de l'aglépristone, nous avons vu qu'elle était efficace et fiable et qu'elle présentait peu d'effets secondaires. Ainsi, cette molécule est fortement recommandée en cas d'avortement par rapport aux autres traitements existants (stérilisation chirurgicale, oestrogènes, embryotoxiques, glucocorticoïdes, prostaglandines F2 $\alpha$  ou antiprolactines). Elle est également conseillée pour le traitement médical du pyomètre chez une chienne reproductrice. En effet, l'aglépristone présente une très bonne efficacité avec plus de 95% de réussite pour ces deux indications et avec une bonne innocuité. Elle n'altère ni l'état général ni la fertilité de la chienne. De plus, ce sont les deux indications pour lesquelles, l'aglépristone possède une AMM sous le nom d'ALIZINE®.

D'autres indications thérapeutiques sont en cours de validation. Son utilisation en association avec l'ocytocine, pour l'induction de la mise bas chez la chienne a été démontrée et utilisée dans la race beagle. Des études sont en cours afin d'étendre son spectre d'action aux autres races. Elle pourrait ainsi être utile pour tous les éleveurs et pour les indications de terme dépassé ou d'inertie utérine. Malheureusement, elle ne pourra remplacer l'acte chirurgical en cas de dystocie. La fibroadénomatose chez le chat, reste rare, mais le traitement chirurgical de l'ovariohystérectomie utilisé actuellement n'est pas toujours désiré par le propriétaire. Ainsi l'aglépristone permettrait un traitement définitif et aussi rapide que l'opération chirurgicale. Des études en cours, permettront également sa validation dans ce domaine.

Enfin, de nombreuses études chez la femme ouvrent des portes d'avenir prometteur pour l'aglépristone sous réserve de transposabilité entre les deux espèces. Elle pourrait donc éventuellement jouer un rôle dans les protocoles thérapeutiques en endocrinologie en particulier pour l'acromégalie, en cancérologie (les tumeurs mammaires, les léiomyomes utérins et le méningiome), en médecine d'élevage (amélioration de la fertilité) et en médecine sportive (augmentation des performances). Néanmoins, pour l'instant ces utilisations restent à l'échelle expérimentale et d'autres études doivent être réalisées pour en assurer sa fiabilité.







## BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMO P.F., CANTILE C., STEINBERG H. Evaluation of progesterone and estrogen receptor expression in 15 meningiomas of dogs and cats. *Am. J. Vet Res.* 2003, **64** (10), 1310-1318.
2. ADAMO P.F., FORREST L., DUBIELZIG R. Canine and feline meningiomas: diagnosis, treatment, and prognosis. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.* 2004, **26** (12), 951-965.
3. BAAN M., TAVERNE M.A.M., KOOISTRA H.S., DE GIER J., DIELEMAN S.J., OKKENS A.C. Induction of parturition in the bitch with the progesterone-receptor blocker aglépristone. *Theriogenology*. 2005, **63**, 1958-1972.
4. BAAN M., TAVERNE M.A.M., KOOISTRA H.S., SCHAEFERS-OKKENS A.C. Spontaneous and aglépristone-induced parturition in the bitch: clinical outcome and hormone profiles of progesterone and PGFM. In : *European Veterinary Society for Small Animal Reproduction Congress pre-congress day*. Barcelona, 2004, p20.
5. BAKKER G.H., SETYONO-HAN B., PORTENGEN H., DE JONG F.H., FOEKENS J.A., KLIJN J.G.M. Treatment of breast cancer with different antiprogestins: preclinical and clinical studies. *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 1990, **37** (6), 789-794.
6. BEAULIEU E.E. Les hormones stéroïdes. In : *Hormones - Aspects fondamentaux et physio-pathologiques*. Paris : Hermann, 1978, 203-243.
7. BENCHARIF D., TAINTURIER D., SLAMA H., CHEMLI J., DARDENNE N. La relaxine : une hormone de la gestation chez la chienne, applications pratiques. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 2001, **36**, 395-400.
8. BLENDINGER K., BOSTEDT H., HOFFMANN B. Hormonal state and effects of the use of an antiprogestin in the bitches with pyometra. *J. Reprod. Fert.* 1997, **51**, 317-325.

9. BOWEN R.A., OLSON P.N., YOUNG S., WITHROW S.J. Efficacy and toxicity of tamoxifen citrate for prevention and termination of pregnancy in bitches. *Am. J. Vet. Res.* 1988, **49**, 27-31.
10. BRAND MILLER J.C., COLAGIURI S. The carnivore connection : dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. *Diabetologia.* 1994, **37**, 1280-1286.
11. BREITKOPF M., HOFFMANN B., BOSTEDT H. Treatment of pyometra (cystic endometrial hyperplasia) in bitches with an antiprogestin. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1997, **51**, 327-331.
12. CHAFFAUX S., PERSON J.M., RENAULT L. Etude bactériologique de l'infection utérine des carnivores domestiques. *Rec. Méd. Vét.* 1978, **154** (5), 465-471.
13. COCANNON P.W., DILLINGHAM L., SPITZ I.M. Effects of the antiprogestin RU486 on progesterone-dependant uterine development and bioassay of progestational activity in estrogen-primed immature female dogs. *Acta Endocrinol.* 1988, **118** (3), 389-398.
14. CONCANNON P.W., MEYERS-WALLEN V.N. Current and proposed methods for contraception and termination of pregnancy in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991, **198** (7), 1214-1223.
15. CONCANNON P.W., YEAGER A., FRANK D., IYAMPILLAI A. Termination of pregnancy and induction of premature luteolysis by the antiprogestatgen, mifepristone, in dogs. *J. Reprod. Fert.* 1990, **88**, 99-104.
16. DE BOSSCHERE H., DUCATELLE R., TSCHAMALA M. Uterine oestrogen and progesterone receptor expression in experimental pyometra in the bitch. *J. Comp. Path.* 2003, **128**, 99-106.
17. DE BOSSCHERE H., DUCATELLE R., VERMEIRSCH H., SIMOENS P., CORYN M. Estrogen- $\alpha$  and progesterone receptor expression in cystic endometrial hyperplasia and pyometra in the bitch. *Anim. Reprod. Sci.* 2002, **70**, 251-259.
18. DE BOSSCHERE H., DUCATELLE R., VERMEIRSCH H., VAN DEN BROECK W., CORYN M. Cystic endometrial hyperplasia-pyometra complex in the bitch : should the two entities be disconnected ? *Theriogenology*, 2001, **55**, 1509-1519.
19. DE COCK H., DUCATELLE R., TILMANT K., DE SCHEPPER J. Possible role for insulin-like growth factor-I in the pathogenesis of cystic endometrial hyperplasia pyometra complex in the bitch. *Theriogenology.* 2002, **57**, 2271-2287.

20. DE COCK H., VERMEIRSCH H., DUCATELLE R., DE SCHEPPER J. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in cystic-endometritis-pyometra complex in the bitch. *Theriogenology*. 1997, **48**, 1035-1047.
21. DE CREE C. Sex steroid metabolism and menstrual irregularities in the exercising female. *Sports Med.* 1998, **25** (6), 369-406.
22. DE LEO V., MORGANTE G., LA MARCA A., MUSACCHIO M.C., SORACE M., CAVICCHIOLI C., PETRAGLIA F. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas. *Drug Safety*. 2005, **25** (11), 759-779.
23. DHALIWAL G.K., ENGLAND G.C.W., NOAKES D.E. Oestrogen and progesterone receptors in the uterine wall of bitches with cystic endometrial hyperplasia / pyometra. *Vet. Rec.* 1999, **145**, 455-457.
24. DIAS PEREIRA P., CARVALHEIRA J., GÄRTNER F. Cell proliferation in feline normal, hyperplastic and neoplastic mammary tissue – an immunohistochemical study. *Vet. J.* 2004, **16**, 180-185.
25. DONNAY I., RAUIS J., DROLEOSCHONAUER N., WOUTERS-BALLMAN P., LECLERQ G., VERSTEGEN J. Comparaison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. *Am J Vet Res.* 1995, **56** (9), 1188- 1194.
26. EIGENMANN J.E., EIGENMANN R.Y., RIJNBEEK A., VAN DER GAAG I., ZAPF J., FROESCH E.R. Progesterone –controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinol.* 1983, **104**, 167-176.
27. EIGENMANN J.E., VENKER-VAN HAAGEN A.J. Progestagen-induced and spontaneous canine acromegaly due to reversible growth hormone overproduction: clinical picture and pathogenesis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1981, **17**, 813-822.
28. ELITIS B.E. Pregnancy termination in the bitch and queen. *Clin. Tech. Small. Anim. Pract.* 2002, **17** (3), 116-123.
29. FELDMAN E.C., NELSON R.W. Disorders of Growth Hormone. *In: Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders Compagny, 2004, 45-84.
30. FELDMAN E.C., NELSON R.W. Induced abortion, pregnancy prevention and termination, and mismating. *In: Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders Compagny, 2004, 835-851.

31. FELDMAN E.C., NELSON R.W. Cystic endometrial hyperplasia/pyometra complex. *In: Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004, 852-866.
32. FIENI F. Déclenchement du part chez la chienne: nouveau protocole. *Prat. Vét.* 2005, **14**, 14.
33. FIENI F. Medical treatment in pyometra. *In: IV European Veterinary Society for Small Animal Reproduction Congress*. Barcelona, 2004, p1-3.
34. FIENI F. Treatment of metritis/pyometra complex in the bitch with antiprogestins associates or not with prostaglandins. *In : 5<sup>th</sup> International Symposium on Canine and Feline Reproduction*. London, 2004, p69-70.
35. FIENI F., BRUYAS J.F., BATTUT I., TAINTURIER D. Clinical use of anti-progestins in the bitch. *In : Recent Advances in Small Animal Reproduction*. New York : International Veterinary Information Service, 2001
36. FIENI F., DESCHAMPS J.Y. Alternative médicale au traitement chirurgical des pyomètres clos chez la chienne. *Vet. Reprod.* 2000, **2**, 11-14.
37. FIENI F., MARNET P.G., MARTAL J., SILIART B., TOUZEAU N., BRUYAS J.F., TAINTURIER D. Comparaison of two protocols with a progesterone antagonist aglepristone (RU534) to induce parturition in bitches. *J. Reprod. Fert.* 2001, **57**, 237-242.
38. FIENI F., MARNET P.G., MARTAL J., SILIART B., TOUZEAU N., BRUYAS J.F., TAINTURIER D. Induction of parturition in the bitch with an antiprogestin : aglepristone (RU534). *In : Advances in dog ,cat and exotic carnivore reproduction*. Oslo, 2000. p82.
39. FIENI F., MARTAL J., MARNET P.G., SILIART B., BERNARD F., RIOU M., BRUYAS J.F., TAINTURIER D. Hormonal variation in bitches after early or mid-pregnancy termination with aglepristone (RU534). *J. Reprod. Fert. Suppl.* 2001, **57**, 243-248.
40. FIENI F., MEROT J., TAINTURIER D., BRUYAS J.F., BATTU I. L'interruption médicale de la gestation chez la chienne. *Rec. Méd. Vét.* 1998, **174** (7/8), 141-146.
41. FIENI F., TAINTURIER., BRUYAS J.F., BADINAND F., BERTHELOT X., RONSIN P., RACHAIL M., LEFAY M.P. Etude clinique d'une anti-hormone pour provoquer l'avortement chez la chienne : l'aglepristone. *Rec. Méd. Vét.* 1996, **172** (7/8), 359-367.

42. FIENI F., TAINTURIER D., BRUYAS F., BATTUT I. Nouvelle thérapeutique du traitement des pyomètres chez la chienne. *Congrès CNVSPA Est, Proceedings*. Nice, 1998, 670-671.
43. FIENI F., TAINTURIER D., BRUYAS J.F., BATTUT-BARRIER I. Déclenchement de la mise bas chez la chienne. *A.E.R.A. Endocrinologie de la Reproduction des Carnivores et Equidés*. Paris, 2000, 35-36.
44. FONTBONNE A. Données récentes en physiologie et endocrinologie sexuelles dans l'espèce canine. *Point Vét.* 2000, **31** (209), 395-401.
45. FONTBONNE A. Le pyomètre chez la chienne. *Virbac Info*. 2004, **92**, 6.
46. FONTBONNE A., GARNIER F. Données récentes en physiologie et endocrinologie sexuelles dans l'espèce féline. *Point Vét.* 1998, 29 (195), 11- 16
47. FRANSSON B., LAGERSTEDT A.S., HELLMEN E., JONSSON P. Bacteriological findings, blood chemistry profile and plasma endotoxin levels in bitches with pyometra or other uterine diseases. *J. Vet. Med.* 1997, **44**, 417-426.
48. FRYDMAN R., BATON C., LELAIDER C., VIAL M., BOURGET P., FERNANDEZ H. Mifepristone for induction of labor. *Lancet*. 1991, **337**, 488-489.
49. GALABOVA-KOVACS G., WALTER I., AURICH C., AURICH J.E. Steroid receptors in canine endometrial cells can be regulated by estrogen and progesterone under in vitro conditions. *Theriogenology*. 2004, **61**, 963-976.
50. GALAC S., KOOISTRA H.S., BUTINAR J., BEVERS M.M., DIELEMAN S.J., VOORHOUT G., OKKENS A.C. Termination of mid-gestation pregnancy in bitches with aglepristone, a progesterone receptor antagonist. *Theriogenology*. 2000, **53**, 941-950.
51. GALAC S., KOOISTRA H.S., DIELEMAN S.J., CESTNIK V., OKKENS A.C. Effects of aglepristone, a progesterone receptor antagonist, administered during the early luteal phase in non-pregnant bitches. *Theriogenology*. 2004, **62**, 494-500.
52. GEBRE-MEDHIN M., KINDBLOM L.G., WENNBO H., TÖRNELL J., MEIS-KINDBLOM J. Growth hormone receptor is expressed in human breast cancer. *Am. J. Pathol.* 2001, **158** (4), 1217-1222.
53. GEORGIEV P., WEHREND A. Mid-gestation pregnancy termination by the progesterone antagonist aglepristone in queens. *Theriogenology*. 2005, **5**, 1-6.

54. GERALDES M., GARTNER F., SCHMITT F. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumors. *Vet. Rec.* 2000, 404-406.
55. GOBELLO C., CASTEX G., KLIMA L., RODRIGUEZ R, CORRADA Y. A study of two protocols combining aglepristone and cloprostenol to treat open cervix pyometra in the bitch. *Theriogenology.* 2003, **60**, 901-908.
56. GÖRLINGER S., KOOISTRA H.S., VAN DER BROECK A., OKKENS A.C. Treatment of fibroadenomatous hyperplasia in cats with aglepristone. *J. Vet. Intern. Med.* 2002, **16**, 710-713.
57. GRUNBERG S.M., WEISS M.H., SPITZ I.M., AHMADI J., SADUN A., RUSSELL C.A., LUCCI L., STEVENSON L.L. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent mifepristone. *J Neurosurg.* 1991, **74**, 861-866.
58. HAMODA H., ASHOK P.W., FLETT G.M., TEMPLETON A. A randomized trial of mifepristone administered sublingually or vaginally for medical abortion at 13-20 weeks gestation. *Hum. Reprod.* 2005, **5**, 35-39.
59. HAYDEN D.W., BARNES D.M., JOHNSON K.H. Morphologic changes in the mammary gland of megestrol acetate-treated and untreated cats: a retrospective study. *Vet. Pathol.* 1989, **26**, 104-113.
60. HAYDEN D.W., JOHNSTON S.D., KIANG M.D., JOHNSON K.H., BARNES D.M. Feline mammary hypertrophy / fibroadenoma complex: clinical and hormonal aspects. *Am. J. Vet. Res.* 1981, **42** (10), 1699-1703.
61. HOECHST-ROUSSEL. Alizine. *Plaquette Informativ.* 1996.
62. HOFFMANN B. New drugs to control canine and feline reproduction. In: *European Veterinary Society for Small Animal Reproduction, pre-congress day.* Barcelona, 2004, p11-14.
63. HOFFMANN B., RIESENBECK A., SCHAMS D., STEINETZ B.G. Aspects on hormonal control of normal and induced parturition in the dog. *Reprod. Dom. Anim.* 1999, **34**, 219-226.
64. HOFFMANN B., SCHULER G. Receptor blockers – general aspects with respect to their use in domestic animal reproduction. *Anim. Reprod. Sc.* 2000, **60-61**, 295-312.
65. HORWITZ K.B. The molecular biology of RU486. Is there a role for antiprogesterins in the treatment of breast cancer? *Endoc. Rev.* 1992, **13** (2), 146-159.

66. JENSEN E.V., DESOMBRE E.R. Estrogens and Progestins. *In Biochemical Actions of Hormones*. New York: Acadamec Press Inc, 1972, 215-249.
67. JOHNSTON S.D., KUSTRITZ M.V., OLSON P.N.S. Disorders of the mammary glands of the queen. *In Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001, 474-477.
68. JOHNSTON S.D., KUSTRITZ M.V., OLSON P.N.S. The Canine Estrous Cycle. *In Canine and feline Theriogenology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001, 16-31.
69. JOHNSTON S.D., KUSTRITZ M.V., OLSON P.N.S. The Feline estrous cycle *In Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001, 396-398
70. JOHNSTON S.D., KUSTRITZ M.V., OLSON P.N.S. Prevention and termination of canine pregnancy. *In: Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001, 168-192.
71. JOHNSTON S.D., KUSTRITZ M.V., OLSON P.N.S. Prevention and termination of feline pregnancy. *In: Canine and Feline Theriogenology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001, 447-452.
72. KLEIN M.K. Tumors of the Female Reproductive System. *In: WITHROW S.J., MAC EWEN E.G. Small Animal Clinical Oncology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001, 449-453.
73. KOOISTRA H.S., OKKENS A.C. Secretion of prolactine and growth hormone in relation to ovarian activity in the dog. *Reprod. Dom. Anim.* 2001, **36**, 115-119.
74. LEBRUN C.M. Effect of the different phases of the menstrual cycle and oral contraceptives on ahtletic performances. *Sports. Med.* 1993, **16** (6), 400-430.
75. LINDE-FORSBERG C., KINDHAL H., MADEJ A. Termination of mid-term pregnancy in the dog with oral RU 486. *J. Small Anim. Pract.* 1992, **33**, 331-336.
76. LINDE-FORSBERG C., WALLEN A. Effects of whelping and season of the year on the interoestrus intervals in dogs. *J.Small. Anim. Pract.* 1992, **33**, 67-70.
77. MANDARA M.T., RICCI G., RINALDI L., SARLI G., VITELLOZZI G. Immunohistochemical identification and image analysis quantification of oestrogen and progesterone receptors in canine and feline meningioma. *J. Comp. Pathol.* 2002, **127**, 214-218.

78. MANNI A., WEI L., BADGER B., ZAENGLEIN A., LEIGHTON J., SHIMASAKI S., LING N. Expression of messenger RNA for insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins by experimental breast cancer and normal breast tissue in vivo. *Endocrinology*. 1992, **130** (3), 1744-1746.
79. MARTIN DE LAS MULAS J., MILLAN Y., BAUTISTA M.J., PEREZ J., CARRASCO L. Oestrogen and progesterone receptors in feline fibroadenomatous change : an immunohistochemical study. *Res. Vet. Sci.* 2000, **68**, 15-21.
80. MATSUDA Y. KAWAMOTO K., KIYA K., KURISU K., SUGIYAMA K., UOZUMI T. Antitumor effects of antiprogesterones on human meningioma cells in vitro and in vivo. *J. Neurosurg.* 1994, **80**, 527-534.
81. MAUDELONDE T., ROMIEU G., ULMANN A., PUJOL H., GRENIER J., KHALAF S., CAVALIE G., ROCHEFORT H. First clinical trial on the use of the anti progestin RU 486 in advanced breast cancer. In : *Hormonal Manipulation of Cancer. Peptides, Growth Factors, and New (Anti) Steroidal Agents*. New York : Raven Press, 1987, p55-59.
82. MEISL D., HUBLER M., ARNOLD S. Treatment of fibroepithelial hyperplasia (FEH) of the mammary gland in the cat with the progesterone antagonist aglepristone(Alizine). *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2003, **145** (3), 130-136.
83. MERER S., WRIGHT P.J. The induction of parturition in the bitch using cloprostenol. *Theriogenology*. 2000, **54**, 457-465.
84. MOL J.A., SELMAN P.J, SPRANG E.P.M., VAN NECK J.W., OOSTERLAKEN-DIJKSTERHUIS M.A. The role of progestins, insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins in the normal and neoplastic mammary gland of the bitch : a review. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1997, **51**, 339-344.
85. MORIYOSHI M., MARUYAMA Y., ISEKI H., NAKADA K., NAKAO T. Induction of parturition in bitches with minimal side effects by two injections of a low dose of fenprostalene, a prostaglandin F<sub>2α</sub> analogue, and pretreatment with prifinium bromide. *J. Vet. Med. Sc.* 1999, **61** (7), 781-786.
86. MUSHTAQ A., MICKELSEN D. Diagnosis and treatment of closed-cervix pyometra in a bitch. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1993, **203** (4), 509-512.
87. NEILSON J.P. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000, **4**, 28-35.
88. NELSON R.W., FELDMAN E.C. Treatment of canine pyometra and endometritis with prostaglandin F<sub>2α</sub>. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1982, **181** (9), 899-903.

89. NISKANEN M., THRUSFIELD M.V. Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *Vet. Rec.* 1998, **143**, 493-498.
90. NOHR B., HOFFMANN B., STEINETZ B.E. Investigation of the endocrine control of parturition in the dog by application of an antigestagen. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1993, **47**, 542-543.
91. OLSON J.J., DAVID W.B., SCHLECHTE J.A., LOH M.D., LOH P. Effect of the antiprogesterone RU-38486 on meningioma implanted into nude mice. *J Neurosurg.* 1987, **66**, 584-587.
92. ONCLIN K., VERSTEGEN J.P. Practical use of a combination of a dopamine antagonist and a synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. *J. Small. Anim. Pract.* 1996, **37**, 211-216.
93. ORDAS J., MILLAN Y., ESPINOSA DE LOS MONTEROS A., REYMUNDO C., MARTIN DE LAS MULAS J. Immunohistochemical expression of progesterone receptors, growth hormone and insulin growth factor-I in feline fibroadenomatous change. *Res. Vet. Sci.* 2004, **76**, 227-233.
94. PAWDE A.M., KUMAR H. Medical management of canine pyometra complex. *Ind. Vet. J.* 1996, **73**, 197-198.
95. RIJNBERK A., MOL J.A. Progestin-induced hypersecretion of growth hormone: an introductory review. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1997, **51**, 335-338.
96. RONSIN P., BERTHELOT X. Avortement provoqué chez la chienne. *Point Vét.* 1996, **28** (176), 11-16.
97. SANKAI T., ENDO T., KANAYAMA K., SAKUMA Y., UMEZU M., MASAKI J. Antiprogesterone compound, RU486 administration to terminate pregnancy in dogs and cats. *J. Vet. Med. Sci.* 1991, **53** (6), 1069-1070.
98. SCHAEFERS-OKKENS A.C. Progesterone receptor blockers: possible indications for the use in the bitch and queen. In: *European Veterinary Society for Small Animal Reproduction*. Dublin, 2003, 75-77.
99. SELMAN P.J., MOL J.A., RUTTEMAN G.R., VAN GARDEREN E., RIJNBERK A.D. Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. *Endocrinology*. 1994, **134** (1), 287-292.
100. SELMAN P.J., MOL J.A., RUTTEMAN G.R., VAN GARDEREN E., VAN DEN INGH T., RIJNBERK A. Effects of progestin administration on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucose homeostasis in dogs. *J. Reprod. Fert. Suppl.* 1997,

51, 345-354.

101. SENECAT O. L'acromégalie et la polydysendocrinie liée au cycle oestral chez la chienne. *Point Vét.* 2000, **31** (209), 403-410.
102. SILVESTRE L., DUBOIS C., RENAULT M., REZVANI Y., BAULIEU E.E., ULMANN A. Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue. *New. Engl. J. Med.* 1990, **322** (10), 645-648.
103. SPITZ I.M., BARDIN C.W. Mifepristone (RU 486) – a modulator of progestin and glucocorticoid action. *New. Engl. J. Med.* 1993, **329** (6), 404-412.
104. SPITZ I.M., BARDIN C.W., BENTON L., ROBBINS A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *New. Engl. J. Med.* 1998, **338** (18), 1241-1247.
105. STABENFELDT G.H., DAVIDSON A.P. Pregnancy and Parturition. In: Cunningham. *Textbook of Veterinary Physiology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002, 398-404.
106. STAFFA J.A., NEWSCAFFER C.J., JONES J.K., MILLER V. Progestins and breast cancer: an epidemiologic review. *Fertil. Steril.* 1992, **57** (3), 473-488.
107. THEON A.P., LECOUTEUR R.A., CARR E.A., GRIFFEY S.M. Influence of tumor cell proliferation and sex hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2000, **216** (5), 701-707.
108. TRASCH K., WEHREND A., BOSTEDT H. Follow-up examination of bitches after conservative treatment of pyometra with antigestagen aglepristone. In : *Clinic for Obstetrics, Gynaecology and Andrology of Large and Small Animals*. Gießen, 2003, p 375-378.
109. TSAI M., CLARK J.H., SCHRADER W.T., O'MALLEY B.W. Mechanisms of action of hormones that act as transcription-regulatory factors. In: Wilson J.D., Foster D.W., Kronenberg HMLPR, eds. *Williams textbook of endocrinology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998, 55-94.
110. UMLMANN A., TEUTSCH G., PHILIBERT D. La pilule de demain : une antihormone. *Pour la Science*. 1986, **100**, 64-65.

111. VAN DER WEYDEN G.C., TAVERNE M.A.M., DIELEMAN S.J., WURTH Y., BEVERS M.M., VAN OORD H.A. Physiological aspects of pregnancy and parturition in dogs. *J. Reprod. Fert, Suppl.* 1989, **39**, 211-224.
112. VANZULLI S.I., SOLDATI R., MEISS R., COLOMBO L., MOLINOLO A.A., LANARI C. Estrogen or antiprogesterin treatment induces complete regression of pulmonary and axillary metastases in an experimental model of breast cancer progression. *Carcinogenesis.* 2005, **26** (6), 1055-1063.
113. VERSTEGEN J.P.L. Overview of mismating regimens for the bitch. *In: Kirk's Current Veterinary Therapy.* 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2000, 947-954.
114. WATSON A.D.J., RUTTEMAN G.R., RIJNBERK A., MOL J.A. Effect of somatostatin analogue SMS 201-995 and antiprogesterin agent RU 486 in canine acromegaly. *Front. Horm. Res.* 1987, **17**, 193-198.
115. WEHREND A., HOSPES R., GRUBER A.D. Treatment of feline mammary fibroadenomatous hyperplasia with a progesterone-antagonist. *Vet. Rec.* 2001, **148**, 346-347.
116. WERHEND A., TRASCH K., BOSTEDT H. Behandlung der geschlossenen form der caninen pyometra mit dem antigestagen aglepristone. *Kleintierpraxis.* 2003, **48**, 657-724.
117. WINER N., LOPEZ P., SAGOT P., BOOG G. Bases fondamentales et applications obstétricales de la mifépristone ou RU 486. *Rev. Fr. Gynécol. Obstétr.* 1993, **88** (2), 73-77.
118. WOLF J.P., SINOSICH M., ANDERSON T.L., ULMANN A., BAULIEU E.E., HODGEN G.D. Progesterone antagonist (RU 486) for cervical dilatation, labor induction, and delivery in monkeys: Effectiveness in combination with oxytocin. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1989, **160**, 45-47.