

## COMMENT MINIMISER LES RISQUES THÉRAPEUTIQUES ASSOCIÉS À L'USAGE DES CONTRACEPTIFS À BASE DE PROGESTATIFS CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

Les progestatifs sont toujours utilisés chez le chien et le chat pour la prévention<sup>1</sup> ou la suppression<sup>2</sup> de l'oestrus. L'importance de leurs effets secondaires rend leur usage potentiellement risqué (Tableau 1). Le présent article se propose de résumer brièvement quelques précautions à prendre pour limiter au maximum leurs effets indésirables.

Tableau 1: Effets indésirables des progestatifs

- Hyperplasie endométriale kystique (HEK), incidence accrue des pyomètres
- Incidence accrue de tumeurs mammaires
- Taux accru d'hormones de croissance pouvant induire:
  - des symptômes d'acromégalie
  - de l'hyperglycémie et du diabète mellitus
- Masculinisation des foetus féminins et retardement de la mise bas suivi de mortalité foetale lorsque les progestatifs sont administrés respectivement en début ou en fin d'une gestation éventuellement passée inaperçue
- Au niveau du site d'injection, décoloration de la peau, alopecie, atrophie cutanée, calcinose circonscrite
- Inhibition subclinique de la glande surrénale
- Hausse de l'appétit s'accompagnant d'une prise de poids, de polydipsie et d'une dépression minime
- Chez les chiens mâles, inhibition de la libido

### Précautions à prendre pour minimiser les risques

Le risque d'effets secondaires est influencé par divers facteurs, à savoir: le type de progestatif (effet progestagène), la dose et le mode d'administration, la période du cycle durant laquelle l'administration est pratiquée et la fréquence de l'administration. Par ailleurs, certains animaux sont plus sensibles que d'autres.

Dans ce qui suit, il apparaît que toute prescription, délivrance ou administration de progestatifs doit être précédée d'une bonne anamnèse et d'un examen clinique approfondi. Les propriétaires doivent être informés des effets indésirables possibles (tableau 1), ainsi que de l'utilité d'un monitoring suivi.

<sup>1</sup> Ou la prévention d'un pro-oestrus et de l'oestrus durant la période d'anoestrus

<sup>2</sup> Ou pour retarder l'oestrus (aussi tôt que possible) durant le pro-oestrus

## 1. Sélection du patient

### 1 a-Age

Les patients sont idéalement des animaux adultes, des animaux postpubertaires en période d'anoestrus, dont la stérilisation chirurgicale n'est pas souhaitée par le propriétaire, notamment chez des animaux reproducteurs. L'usage des progestatifs chez les animaux prépubertaires requiert beaucoup de prudence et l'usage des préparations « dépôt » doit être évité.

### 1 b-Antécédents médicaux

Chez les animaux dont l'anamnèse révèle des écoulements vaginaux ou de la dépression et de l'anorexie suivant l'oestrus, une HEK ou un diabète mellitus subclinique doit être suspecté. A moins qu'une pathologie subclinique ne soit exclue, il est préférable de ne pas traiter ces animaux avec des progestatifs. Il est parfois conseillé de débiter la thérapie avec une dose minimale d'un progestatif à action courte administré per os, de telle sorte que dès l'apparition des premiers effets indésirables, la thérapie puisse être arrêtée immédiatement. Cette démarche suppose un suivi médical régulier.

### 1 c-Animaux reproducteurs

Vu son influence sur la fertilité, l'usage d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) ou d'autres progestatifs à action longue doit être évité chez les animaux reproducteurs. Le traitement de ces animaux avec des contraceptifs à base de progestatifs devrait être réduit au strict nécessaire, c'est-à-dire, pour les chiennes, durant maximum l'équivalent de un ou deux cycles (8 à 12 mois) et pour les chattes durant l'équivalent d'une saison d'élevage (5 à 10 mois). La reproduction avec ces animaux se fera de préférence durant l'oestrus suivant.

### 1 d-Indications et contre-indications

Indications:

- suppression de l'oestrus
- postposition de l'oestrus
- comportement agressif chez les animaux mâles
- hypersexualité chez les animaux mâles

La médroxyprogestérone induit un accroissement du taux circulant en hormone de croissance, à tel point qu'elle peut être utilisée dans le traitement du nanisme. Cette indication n'est cependant pas reprise dans les notices des spécialités belges.

Contre-indications :

- Sont contre-indiqués: la gestation ; l'écoulement vaginal fréquent ; les pathologies utérines, mammaires ou hépatiques ; le diabète mellitus. Certains auteurs considèrent l'administration en dehors de l'anoestrus comme une contre-indication.
- Certains symptômes, associés à d'autres pathologies, et qui pourraient être considérés comme des indications pour l'usage des progestatifs, peuvent en réalité être aggravés par ce type d'hormonothérapie:
  - saignements utérins: une perte de sang vaginale profuse et tardive après la mise bas doit être traitée avec de l'oxytocine par exemple, ou par la chirurgie. Des pertes de sang vaginales, associées à des néoplasies utérines, de l'HEK

accompagnée d'endométrite ou de pyomètre ne peuvent être traitées par des progestatifs.

- l'hypolutéisme caractérisé par des taux de progestérone trop bas est souvent avancé comme cause d'avortement. Avant de débiter un traitement par des progestatifs, il faut exclure les autres causes possibles d'avortement, telles que les maladies infectieuses, les xénobiotiques, les facteurs environnementaux, génétiques ou immunologiques. Le diagnostic ne peut être établi que lorsque le taux de progestérone trop bas est la seule anomalie constatée. On choisira alors pour le traitement un progestatif à action courte et à prise orale.
- la pseudogrossesse est une contre-indication des progestatifs bien qu'ils diminuent temporairement les symptômes. Ceux-ci réapparaissent aussitôt après l'arrêt de la thérapie. Pour cette indication, il est conseillé d'utiliser des substances inhibant la libération de la prolactine (métergoline, cabergoline).
- chez les chattes, un oestrus est parfois observé durant l'allaitement. La prévention de l'oestrus par des progestatifs est contre-indiquée car ils pourraient inhiber la production de lait. L'usage des progestatifs est également contre-indiqué pour inhiber la production de lait après le sevrage.
- la nymphomanie ou la persistance de signes de chaleurs peuvent être liées à des kystes folliculaires, des ovaires polykystiques ou à une tumeur ovarienne à cellules granuleuses. Dans tous ces cas, le traitement adéquat repose sur une ovariectomie ou l'administration d'une gonadolibérine (*Gonadotropin Releasing Hormone*, GnRH), suivant le principe de la cascade.

## 2. Traitement

Le traitement idéal est de courte durée et la dose réduite au minimum.

### 2 a-Durée

Les risques liés à l'usage des progestatifs pour la contraception chez les animaux sains, sont très faibles et acceptables si la durée des traitements ne dépasse pas 12 à 24 mois. Il est pourtant conseillé après 12 mois d'interrompre la thérapie pendant quelques mois. Chez les animaux plus âgés, il est conseillé de limiter la durée du traitement à 12 mois. Si un traitement est néanmoins nécessaire, il peut être interrompu pendant quelques semaines après une période de 6 mois. Le monitoring est spécialement indiqué chez ces animaux.

### 2 b-Progestatif et dosage

En général, les spécialités injectables sont administrées pendant l'anoestrus. Ces spécialités sont donc, en règle générale, réservées à la prévention de l'oestrus. La proligestone est ici l'exception à la règle, étant donné qu'elle peut aussi être administrée durant le pro-oestrus pour la suppression de l'oestrus. Plus le produit est administré tardivement dans la période de pro-oestrus, plus il perd en efficacité et plus les risques d'effets indésirables, notamment de pyomètre, augmentent. Les préparations orales peuvent être utilisées aussi bien pour la prévention que pour la suppression de l'oestrus. Ici aussi, plus le pro-oestrus est avancé, plus l'effet diminue.

Il est préférable de déterminer la dose en fonction du poids corporel. Des données scientifiques (*dose finding studies*) ne sont cependant pas toujours disponibles.

Les doses reprises ci-dessous tiennent compte des recommandations formulées par Romagnoli et Concannon (2003), basées sur leur propre expérience et sur les données issues de la

littérature concernant les doses induisant des effets secondaires. Pour l'acétate de delmadinone, aucune dose n'a été établie.

#### - Acétate de mégestrol

Dose sûre pour la chienne : < 5 mg tous les deux jours (ou intervalles plus longs) pendant maximum 3 semaines.

Pour la chatte, la dose suivante est proposée: 5 mg/chat 1 fois toutes les 2 semaines ou 2,5 mg/chat chaque semaine.

#### - Acétate de médroxyprogestérone

Dose recommandée: 2,5 – 3 mg/kg tous les 5 mois pour la chienne et 2,0 mg/kg pour la chatte.

Une dose de 50 mg/animal (ou plus) de médroxyprogestérone pour les chats ou les chiens pesant jusqu'à 45 kg équivaldrait chez un chat ou un chien ne pesant que 5 kg, à une dose de 10 mg/kg. Même si le traitement n'est répété que tous les 5 ou 6 mois, cette dose pourrait être dangereuse même chez les chats et les chiens en bonne santé.

#### - Proligestone

Le schéma d'injection chez les animaux n'étant pas sous l'influence de progestatifs est le suivant: 1ère injection: durant l'anoestrus ou pro-oestrus ; 2ème injection : 3 mois après la première ; 3ème injection : 4 mois après la deuxième. Injections suivantes : tous les 5 mois.

A l'apparition d'un (pro-)oestrus pendant le traitement, le RCP recommande de reprendre le schéma d'injection à partir de la première injection. La dose doit cependant être réévaluée si l'oestrus s'annonce d'emblée après la mise en route du traitement. Les administrations à moins de 2 mois d'intervalle peuvent induire de l'acromégalie chez le chien.

## 2 c-Cycle

Les traitements durant l'oestrus ou le métoestrus sont à éviter. Le traitement peut être initié après avoir établi la période du cycle au moyen d'une cytologie vaginale ou d'une détermination du taux de progestérone plasmatique. Une durée de minimum 60 jours doit séparer la mise bas du traitement (ClinPharmVet – Arnolds 1994).

## 2 d-Animaux reproducteurs

L'usage de progestatifs à action longue tel que l'acétate de médroxyprogestérone doit être évité chez les animaux destinés à la reproduction. Dans ces cas précis , la proligestone est parfois avancée comme alternative.

## 3. Monitoring

Pour les traitements d'une durée supérieure à 6 mois, un examen de routine est nécessaire tous les 6 à 12 mois comprenant notamment, une cytologie vaginale, la palpation abdominale de l'utérus et la palpation des glandes mammaires, éventuellement complétées par un test sanguin.

## Conclusions: dans le futur

Les propriétaires de chiennes et de chattes sont de plus en plus demandeurs d'une contraception fiable, inoffensive et réversible. En Belgique, des spécialités à base de

progestatifs sont disponibles pour cette indication<sup>3</sup>. Différentes alternatives ont été étudiées dans le passé pour éviter les effets secondaires des progestatifs. Deux exemples de contraceptifs pour petits animaux domestiques, commercialisés comme médicaments à l'étranger, sont repris ci-dessous. Lorsque la contraception ne doit pas être réversible, une ovario-hystérectomie doit être considérée comme une solution plus adaptée, nécessitant une évaluation des risques/bénéfices.

### Agonistes GnRH

Les agonistes GnRH tels que la goséréline, la buséréline, la nafaréline, l'azagly-nafaréline, la desloréline et la triptoréline, peuvent inhiber la fonction des organes génitaux ou empêcher la puberté aussi bien chez les animaux mâles que femelles.

Ces substances induisant une chute du taux de testostérone chez les chiens mâles, elles peuvent être utilisées dans le traitement de pathologies testostérone-dépendantes telle que par exemple l'hypertrophie bénigne de la prostate.

L'inhibition de la reproduction par les agonistes GnRH se base sur la libération continue de l'agoniste GnRH. Cette stimulation continue entraîne une insensibilité des récepteurs de l'hypophyse, raison pour laquelle il n'y a pas de libération de LH ou de FSH.

Deux agonistes sont actuellement enregistrés pour la contraception des petits animaux, à savoir la desloréline (Suprelorin®) en Australie et en Nouvelle-Zélande, et l'azagly-nafaréline enregistrée récemment en Europe par la procédure centralisée pour usage chez le chien (Gonazon®). Ces spécialités sont administrées sous forme d'implant pour une durée de 6 mois (Suprelorin®) ou d'un an (Gonazon®). Pour l'instant, Suprelorin® n'est enregistré que comme contraceptif chez les chiens mâles (et pour le traitement de pathologies liées à la testostérone, tel que le traitement de comportements sociaux ou d'hyperplasie de la prostate). Gonazon® est indiqué pour la prévention de l'oestrus chez les chiennes.

### Vaccins (immunocontraception)

Les études sur les vaccins contraceptifs furent principalement menées pour gérer les populations d'animaux sauvages (les cerfs, les ours et les rats laveurs au Canada et aux Etats-Unis, ou les espèces non indigènes en Australie) et des chiens et chats sauvages, principalement aux Etats-Unis.

Après vaccination, des anticorps se forment, perturbant ainsi la reproduction. Les vaccins à GnRH sont les plus porteurs d'espoirs. Ils provoquent la production de concentrations élevées d'anticorps GnRH et peuvent effectivement prévenir la gestation chez de nombreuses espèces sauvages (cerfs, rats, écureuils, lapins) ainsi que chez les chats et les chiens. Un vaccin à GnRH est actuellement proposé à l'enregistrement aux Etats-Unis.

## Pour en savoir plus:

Concannon P. W., England G., Verstegen J. and Linde-Forsberg C. (Eds.). *Recent advances in small animal reproduction International Veterinary Information Service* ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)) Last updated 9-sept-2003; A 1206, 0903

Info Gonazon: EMEA website <http://www.emea.europa.eu/htmls/vet/epar/a.htm> implant Gonazonpour chiens (Intervet Int. B.V.)

Info Suprelorin: Peptech website [http://www.peptech.com/HTML/Animal\\_Health/Superlorin\\_general.html](http://www.peptech.com/HTML/Animal_Health/Superlorin_general.html)

---

<sup>3</sup> A titre d'information, nous rappelons qu'une spécialité à base d'aglépristone est disponible : elle empêche la nidation et interrompt la gestation chez les chiennes mais n'est pas considérée comme un contraceptif.

*Proceedings of the Third International Symposium on Non-Surgical Contraceptive Methods for Pet Population Control:  
November 9-12, 2006 Alexandria, Virginia, US: <http://www.acc-d.org/2006%20Proceedings>*

ClinPharmVet Universität Zürich Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie <http://www.vetpharm.unizh.ch/>