

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES
DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE

PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR VETERINAIRE

SOUS LE THEME

*LA MORTALITE EMBRYONNAIRE ET FCETALE
PRECOCE CHEZ LA JUMENT*

PRESENTE PAR :

Mr. Terchoune Ibrahim

ENCADRE PAR :

Dr. HALLOUZ Hadj Feghouf



DEDICACES

Je dédie ce mémoire à :

· Mes parents :

Ma mère, qui a ouvert pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de vous.

Mes frères et sœurs qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Mes professeurs de l'ISV TIARET qui doivent voir dans ce travail la fierté d'un savoir bien acquis.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon encadreur de mémoire Mr. HALLOUZE HADJ FEGHOULE , pour tout le soutien, l'aide, l'orientation, la guidance qu'elle m'a apportés durant les années de mon cursus infirmier ainsi que pour ses précieux conseils et ses encouragements lors de la réalisation de mon mémoire.

Je remercie tous les examinateurs : Mr Derrar Soufiane , Mr Ayad Mohammed amine qui ont participé à la réalisation de ce mémoire de fin d'études.

Je tiens ensuite à remercier mes parents pour le soutien inconditionnel dont ils ont fait preuve depuis que mon projet professionnel est défini. Merci pour le soutien financier, moral, psychologique et matériel. Si je suis ici aujourd'hui, c'est grâce à vous! Je souhaite aussi remercier mes frères et mes belles-sœurs pour leur accompagnement durant ces cinq années et leur soutien sans faille. Je veux bien entendu remercier également mes chères amis : Behih Yacine, Frih Ahmed, Frih Hicham, Aissat Youcef, Mellouk Imad, Zebbar Imad, Riah Walid , Bia Taha et tous les autres.

Je remercie également toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont participé à l'élaboration de ce mémoire.

Enfin, je remercie mes amis et camarades de promotion pour ces Cinq(05) années passées ensemble, dans les meilleurs moments comme dans les pires.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations, figures et tableaux08

INTRODUCTION.....10

Préambule : le développement embryonnaire et fœtal précoce

I/ DE LA FECONDATION A J16 : LA VIE LIBRE DU CONCEPTUS.....15

 I-1/ La phase tubaire.....15

 I-2/ Laphaseutérine.....16

 I-2-1/ La capsule.....16

 I-2-2/ Mobilité embryonnaire et reconnaissance maternelle de la gestation....16

 I-2-3/ Le sac vitellin.....18

II/ L'ATTACHEMENT FOETOMATERNEL.....19

 II-1/ L'immobilisation.....19

 II-2/ L'orientation.....19

 II-3/ L'implantation.....20

 II-4/ La placentation22

III/ LES EVENEMENTS HORMONAUX DU DEBUT DE LA GESTATION24

 III-1/ Progesterone24

 III-2/ Oestrogènes26

 III-3/ Equine Chorionic Gonadotropin (eCG)26

IV/ LES EVENEMENTS IMMUNOLOGIQUES DU DEBUT DE LA GESTATION28

Première partie : Etiologie

Facteurs embryonnaires

I/ ANOMALIES DES GAMETES.....31

II/ ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET GENIQUES DE L'EMBRYON35

 II-1/ Anomalies chromosomiques.....35

 II-2/ Anomalies géniques.....38

III/ ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE38

 III-1/ Vésicules embryonnaires de taille anormale38

 III-2/ Défaut de mobilité embryonnaire38

 III-3/ Défauts morphologiques de l'embryon.....38

 III-4/ Asynchronie entre l'utérus et l'embryon44

IV/ ANOMALIES DE PLACE ET D'ORIENTATION	46
IV-1/ Anomalies de place.....	46
IV-2/ Anomalies d'orientation	46
V/ GEMELLITE.....	47
V-1/ Incidence.....	47
V-2/ Mécanismes d'apparition	48
V-3/ Devenir des gestations gémellaires.....	49
BILAN.....	50

Facteurs maternels

I/ CARACTERISTIQUES DE LA MERE	51
I-1/ Age maternel.....	51
I-2/ Race.....	56
I-3/ Statut physiologique.....	56
I-3-1/ <u>Puberté et immaturité saisonnière</u>	56
I-3-2/ <u>Reproduction en post-partum</u>	59
I-3-3/ <u>Fertilité après un part anormal</u>	60
I-3-4/ <u>Reproduction chez la jument suitée</u>	60
II/ ANOMALIES DU TRACTUS GENITAL	61
II-1/ Anomalies des trompes utérines	61
II-2/ Anomalies de l'utérus	63
II-2-1/ <u>Les différentes affections utérines</u>	63
II-2-1-a/ <u>Lésions d'évolution aiguë</u>	64
II-2-1-b/ <u>Lésions d'évolution chronique</u>	64
II-2-2/ <u>Conséquences des affections utérines</u>	66
II-2-2-a/ <u>Accumulation de liquide intra-utérin</u>	66
II-2-2-b/ <u>Lutéolyse utéro-induite</u>	66
II-2-2-c/ <u>Action directe de l'agent pathogène</u>	67
II-2-2-d/ <u>Kystes endométriaux</u>	67
II-2-2-e/ <u>Défaut de sécrétion endométriale</u>	69
II-2-2-f/ <u>Perturbation de la motricité utérine</u>	69
II-2-3/ <u>Endométrites et mortalité embryonnaire et fœtale précoce : les faits</u>	69
III/ ANOMALIES HORMONALES	71
III-1/ Absence de reconnaissance maternelle de la gestation.....	72
III-2/ Insuffisance de production lutéale.....	73
III-3/ Lutéolyse utéro-induite.....	75
IV/ ANOMALIES IMMUNITAIRES	78
BILAN	79

Facteurs externes

I/ EFFET DU STRESS.....	81
II/ ROLE DE L'ALIMENTATION.....	84
III/ EFFET DE LA SAISON.....	87
IV/ ROLE DE L'ETALON.....	89
V/ FACTEURS IATROGENES	91
V-1/ Palpation trans-rectale et échographie.....	91
V-2/ Traitements médicaux.....	92
VI/ GESTION DU PLANNING DE REPRODUCTION	94
BILAN.....	96

Deuxième partie : Etude clinique des pertes embryonnaires et fœtales précoces

Diagnostic

I/ SIGNES ECHOGRAPHIQUES.....	98
1) présence d'une accumulation liquidienne dans la lumière utérine.....	99
2) vésicule embryonnaire de forme irrégulière.....	99
3) vésicule de taille anormale.....	99
4) arrêt de développement.....	102
5) mobilité de la vésicule prolongée au-delà de 16-17 jours de gestation.....	102
6) déplacement de la vésicule après son immobilisation.....	103
7) œdème de l'endomètre.....	103
8) absence de détection de l'embryon proprement dit dans la vésicule.....	104
9) Ralentissement ou arrêt des battements cardiaques.....	104
II/ APPORTS DU LABORATOIRE D'ENDOCRINOLOGIE	105
II-1/ Early Pregnancy Factor (EPF).....	105
II-2/ Progestérone.....	106
II-3/ Œstrogènes conjugués.....	107
II-4/ Œstrogènes totaux.....	111
II-5/ Concentrations en zinc.....	111
III/ DEMARCHE DIAGNOSTIQUE FACE A UNE MORTALITE EMBRYONNAIRE OU FŒTALE PRECOCE.....	112
III-1/ Commémoratifs et anamnèse.....	112
III-2/ Examen clinique de la jument.....	113
III-3/ Examen direct de l'embryon, du fœtus et des annexes.....	113
BILAN.....	115

Pronostic

I/ PROBABILITE D'ETABLISSEMENT D'UNE NOUVELLE GESTATION117

II/ PSEUDOGESTATION LORS DE PERTE AVANT J40.....118

III/ PSEUDOGESTATION LORS DE PERTE APRES J40.....119

BILAN.....121

Prophylaxie

I/ PREVENTION DES FACTEURS EMBRYONNAIRES : GESTION DES GESTATIONS GEMELLAIRES.....122

 I-1/ Etablissement du diagnostic avant J15-J16.....123

 I-2/ Etablissement du diagnostic entre J16 et J30.....123

 I-3/ Etablissement du diagnostic après J35.....124

BILAN.....125

II/ PREVENTION DES FACTEURS MATERNELS.....126

 II-1/ Gestion des juments âgées subfertiles.....126

 II-2/ Gestion du post-partum.....127

 1) accélération de l'involution utérine.....128

 2) réalisation de lavages utérins post-saillie.....128

 3) report de la première ovulation post-partum.....129

 4) diminution de l'intervalle poulinage - seconde ovulation post-partum...129

BILAN.....130

 II-3/ Gestion des affections utérines.....130

II-3-1/ Traitement des endométrites aiguës.....130

II-3-2/ Traitement des endométrites post-saillie.....132

II-3-3/ Traitement des endométrites chroniques.....133

II-3-4/ Prévention de l'endométrite lors d'arrêt de gestation avéré.....134

 II-4/ Supplémentation progestative.....134

 II-4-1/ Indications.....135

 II-4-2/ Protocole de traitement.....136

 II-4-3/ Effets secondaires et contre-indications.....137

BILAN.....138

 II-5/ Autres prophylaxies médicales.....140

II-5-1/ Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS).....140

II-5-2/ Analogues de la GnRH.....141

BILAN.....144

CONCLUSION.....145

BIBLIOGRAPHIE.....147

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : anticorps
ACTH : adrenocorticotrophic hormone
Ag : antigène
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AVP : arginine vasopressin
CJ : corps jaune
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CRH : corticotrophin releasing hormone
DG : diagnostic de gestation
DHEA : déhydroépiandrostérone
DMSO : diméthyl sulfoxyde
eCG : equine chorionic gonadotropin
EPF : early pregnancy factor
FIV : fécondation *in vitro*
FSH : follicule stimulating hormone
GIFT : gamete intrafallopian transfer (transfert intratubaire de gametes)
GnRH : gonadotropin releasing hormone
hCG : human chorionic gonadotropin
IA : insémination artificielle
IM : intra-musculaire
IV : intra-veineux
J0 : jour de l'ovulation
Jx : jour x post-ovulation
LA : longue action
LH : luteinizing hormone
ME : mortalité embryonnaire
OC : œstrogènes conjugués
PED : preimplantation embryo development
PGE2 : prostaglandine E2
PGF2 α : prostaglandine F2 α
PO : *per os*
RIT : test d'inhibition de rosette
SC : sous-cutané
TG : taux de gestation
TNF : tumor necrosis factor
UI : unité internationale

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Liste des Figures

Figure 1. Représentations schématiques d'une vésicule embryonnaire à J14 et J16

Figure 2. Représentations schématiques d'une vésicule embryonnaire à J19 et J21

Figure 3. Représentation schématique d'une vésicule embryonnaire à J30

Figure 4. Représentations schématiques d'une vésicule embryonnaire à J40 et J50

Figure 5. Représentation schématique d'une coupe transversale d'utérus gravide

Figure 6. Principales variations hormonales au cours de la gestation chez la jument

Figure 7. Score moyen au RIT chez les juments donneuses, avant et après récolte embryonnaire à J8

Figure 8. Taux plasmatique d'oestrogènes conjugués au cours d'une gestation normale

Figure 9. Taux plasmatique d'oestrogènes conjugués à la suite d'une injection d'endotoxine à J51 chez une jument maintenant sa gestation

Liste des tableaux

Tableau I. Incidence de la mortalité embryonnaire et fœtale précoce selon différentes études

Tableau II. Incidence des pertes embryonnaires et fœtales précoces selon l'intervalle de gestation étudié

Tableau III. Caractéristiques du début de la gestation lors de différents croisements entre l'espèce asine et équine

Tableau IV. Système de classification utilisé pour qualifier la qualité des embryons équins

Tableau V. Age maternel et incidence des pertes de gestation chez la jument

Tableau VI. Classement des juments suivant les résultats de l'examen histologique de la biopsie utérine

Tableau VII. Evaluation de l'incidence de la mortalité embryonnaire et fœtale chez les juments subfertiles selon différentes études, portant soit sur le taux de succès de récoltes d'embryons, soit sur le taux de pertes embryonnaires et fœtales

Tableau VIII. Taux de gestation et taux de pertes embryonnaires et fœtales suite à une insémination pré-ovulatoire ou post-ovulatoire

Tableau IX. Relation entre la taille de la vésicule embryonnaire lors d'un examen échographique et la suite de la gestation

Tableau X. Effet de la supplémentation progestative sur le maintien de la gestation

Tableau XI. Résultats de différents essais sur l'utilisation de la buséréline en début de gestation chez la jument

INTRODUCTION

Le Cheval a souvent la réputation d'être une espèce dont les performances reproductives sont faibles. Il est généralement admis que **50 à 70 %** seulement des juments donnent naissance à un poulain vivant après l'exploitation d'une saison de reproduction (18, 120). La plupart de ces échecs seraient dus à des interruptions de gestation dans les premières semaines suivant la conception (18). En effet, chez la jument, le début de la gestation est caractérisé par une forte incidence de pertes embryonnaires et fœtales. Les **conséquences économiques** pour la filière de l'élevage équin sont considérables quand on sait que l'objectif de l'éleveur est de produire un poulain par jument et par an. Cependant, paradoxalement, les recherches dans ce domaine ont longtemps été négligées et de nombreuses interrogations demeurent.

Les premières études concernant la mortalité embryonnaire et fœtale, dans les années 1960, étaient basées sur des diagnostics de gestation réalisés par **palpation trans-rectale**. C'est pourquoi les trois premières semaines de gestation, difficiles à évaluer par simple palpation, étaient peu étudiées. De plus, les résultats étaient très dépendants de l'expérience du manipulateur et devaient être analysés avec une grande prudence. Dans les années 1980, avec l'avènement de l'**échographie** par voie trans-rectale, les diagnostics de gestation ont pu être réalisés dès 12 à 14 jours après l'ovulation. Aujourd'hui, l'échographie permet même parfois d'effectuer un diagnostic dès le neuvième ou le dixième jour post-ovulation (J9 ou J10). De nombreuses études ont donc fourni des données sur l'incidence de la mortalité embryonnaire et fœtale après cette date (voir Tableau I et Tableau II). Cependant, il est très **difficile de comparer les données** issues de ces différentes études. En effet, de nombreuses variables peuvent interférer avec les résultats et fausser leur interprétation : intervalle de gestation étudié, étude expérimentale contrôlée ou enquête de terrain, choix des juments, qualité des techniques de reproduction utilisées etc. Ainsi, selon les résultats de ces études, l'incidence de la mortalité embryonnaire **entre J10 et J40** varie de **2,5 % à 25 %** environ (265) ! Dans les conditions de terrain, l'incidence des **pertes embryonnaires** entre la première détection échographique (J10 à J14) et J40 serait en moyenne de **10 à 15 %** pour les juments jeunes et de **25 à 30 %** pour les juments âgées et/ou subfertiles (120).

L'absence de technique fiable pour diagnostiquer la gestation avant dix jours, en revanche, rend l'évaluation des pertes embryonnaires entre la fécondation et J10 plus

approximative. De plus, il ne faut pas confondre les échecs de fécondation et les pertes embryonnaires précoces. Certains auteurs ont **estimé les taux de fécondation** par la mesure des taux de récolte embryonnaire à J2 (25, 26, 61). Ainsi le taux de fécondation serait de **85 à 90 %** environ, quelles que soient les caractéristiques de la mère. Les échecs de fécondation apparaissent donc comme une cause mineure d'infertilité lorsque la technique de reproduction et la fertilité de l'étalon sont optimales. La réalisation de nouvelles récoltes embryonnaires avant J10 permet ensuite d'estimer les **pertes embryonnaires précoces** (25, 26, 61, 276, 289). Il semble qu'entre la fécondation et J10 ces pertes embryonnaires soient très variables selon l'âge de la mère, avec des taux moyens **inférieurs à 10 %** chez les juments jeunes et **supérieurs à 50 %** chez les juments âgées.

L'existence d'une **période critique**, au cours de laquelle la mortalité embryonnaire ou fœtale serait plus importante, a été proposée mais reste controversée (120). En 1969, Bain (17) a calculé la fréquence des avortements au cours de plus de 2500 gestations, sans mettre en évidence de date préférentielle entre le trentième et le centième jour suivant la dernière saillie. De la même façon Chevalier et Palmer (81), en 1982, n'ont pas trouvé de période critique dans l'incidence des pertes embryonnaires. En revanche, d'autres études ont montré l'existence de périodes où le risque de perte est plus important. Ainsi Baker *et al.* (18) ont montré que la majorité des interruptions de gestation avait lieu au cours des cinq premières semaines. Dans une étude récente portant sur près de 1400 juments, Allen (6) a déterminé que 63 % des pertes totales, répertoriées tout au long de la gestation, avaient lieu **entre J15 et J45**. De façon plus précise, certaines études ont mis en évidence que la mortalité était particulièrement importante entre le premier diagnostic de gestation (réalisé vers J11) et le vingtième jour environ (voir Tableau II).

Outre la grande **variabilité des données** entre les études, du fait de conditions expérimentales non standardisées, une des difficultés d'interprétation des résultats réside dans l'emploi de termes souvent mal définis par les auteurs. Nous allons donc brièvement rappeler la **terminologie** utilisée dans cet exposé. Ainsi, le terme **embryon** sera utilisé pour désigner le conceptus jusqu'à **J40** (J0 = jour de l'ovulation) et le terme **fœtus** sera employé par la suite. Les éléments suivants ont été proposés pour justifier que le passage du stade embryonnaire au stade fœtal soit arbitrairement fixé à J40 : 1) fin du remplacement du sac vitellin par le sac allantoïdien, 2) formation du cordon ombilical, 3) formation des cupules endométriales et mise en place du placenta (117). La définition de la **mortalité fœtale précoce**, en opposition à la mortalité fœtale tardive, est quant à elle plus arbitraire et approximative. Nous considérerons ici qu'elle désigne une interruption de la gestation avant le centième jour post-

ovulation, c'est-à-dire **avant J100**. Le terme d'**avortement** désigne pour sa part une interruption de gestation accompagnée de l'expulsion d'un fœtus mort ou non viable entre J40 et J300. Avant J40, l'embryon et ses annexes sont rarement expulsés en totalité ou bien ils le sont plusieurs jours à plusieurs semaines après la mort embryonnaire, on parle donc davantage de **résorption embryonnaire** à ce stade. Enfin, le terme de **fécondité**, souvent utilisé de façon impropre, sera défini ici comme la capacité à concevoir, maintenir et délivrer un poulain vivant. Il s'agit donc d'un terme global rendant compte à la fois des échecs de fécondation, des pertes embryonnaires et fœtales, des naissances prématurées et des naissances à terme de poulains mort-nés.

En préambule, nous rappellerons les grandes étapes et les particularités du développement embryonnaire et fœtal dans l'espèce équine, afin de mieux appréhender par la suite l'étude clinique des pertes de gestation. La première partie de cette étude sera consacrée aux différentes causes de mortalité embryonnaire et fœtale précoce. Enfin, dans une seconde partie, nous envisagerons la conduite à tenir face à une perte embryonnaire ou fœtale, avérée ou imminente, en termes de diagnostic, de pronostic et de prophylaxie.

Tableau I. Incidence de la mortalité embryonnaire et fœtale précoce selon différentes études

Réf. de l'étude	Année de l'étude	Nombre de gestations examinées	Jour du premier diagnostic de gestation	Jour du dernier diagnostic de gestation	Taux de pertes embryonnaires et/ou fœtales au cours de cette période
17	1969	1921	J20 à J40	J30 à J50	15,3 %
149	1975	386	J20 à J24	J40 à J50	7,0 %
199	1975	213	J21 à J35	J70	16,0 %
192	1979	11098	J18 à J30	J90	8,5 %
81	1982	1295	J23 +/- 6	J43 +/- 10	5,3 %
242	1982	326	J14	J63	4,0 %
127	1985		J18 à J20	J34 à J36	8,6 %
131	1985	181	J11	J40	23,2 %
274	1985	354	J15	J50	17,2 %
286	1985	404	J14	J28	5,7 %
		381	J28	J42	2,4 %
		372	J42	J56	2,7 %
285	1985	404	J14	J56	10,4 %
284	1987	559	J14	J48	10,7 %
283	1989	600	J14	J56	13,0 %
32	1990	54	J12	J50	13,0 %
148	1990	179	J17 ou J18	J25	6,1 %
		168	J25	J42	3,6 %
287	1990	85	J11	J40	23,5 %
195	1991	441	J12	J20	7,4 %
		298	J21	J30	4,9 %
		163	J31	J40	2,7 %
18	1993	4775	J0	Terme	58 %
222	1996	168	J14	J30	10,1 %
207	1997	313	J10-J11	J39	2,6 %

Tableau II. Incidence des pertes embryonnaires et fœtales précoces selon l'intervalle de gestation étudié

Réf. de l'étude	Année de l'étude	Nombre de gestations examinées	Premier diagnostic de gestation	Dernier diagnostic de gestation	Taux de pertes embryonnaires et/ou fœtales au cours de cette période
127	1985	100	J11	J15	19,0 %
		77	J15	J20	2,6 %
		74	J20	J25	4,1 %
		69	J25	J30	0 %
		60	J30	J35	0 %
		59	J35	J40	1,7 %
131	1985	181	J11	J15	15,5 %
		148	J15	J20	3,4 %
		139	J20	J25	2,9 %
		133	J25	J30	0,8 %
		118	J30	J35	1,7 %
		115	J35	J40	1,7 %
		62	J40	J45	0 %
		59	J45	J50	0 %
274	1985	354	J15	J20	4,5 %
		338	J21	J25	2,4 %
		330	J26	J30	1,5 %
		325	J31	J35	5,5 %
		307	J36	J40	1,3 %
		303	J41	J50	3,3 %
148	1990	179	J17 ou J18	J25	6,1 %
		168	J25	J42	3,6 %

**PREAMBULE : LE DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE
ET FŒTAL PRECOCE**

I/ DE LA FECONDATION A J16 : LA VIE LIBRE DU CONCEPTUS

I-1/ La phase tubaire

Au moment de l'ovulation (J0), la maturation de l'ovocyte est arrêtée à la seconde métaphase de la méiose (211, 266). L'ovocyte, entouré de la zone pellucide et des cellules du cumulus, est récupéré par le pavillon de la trompe utérine et rapidement transporté jusqu'à l'ampoule tubaire où a lieu la fécondation. Lorsque l'accouplement ou l'insémination ont lieu avant l'ovulation, la pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte a lieu 10 à 12 heures après l'ovulation (117). Les cellules du cumulus sont alors perdues, le second globule polaire est émis puis la **première division** se produit entre 12 et 24 heures. L'embryon atteint ainsi le stade deux-cellules (117, 266).

Les divisions suivantes se font à un rythme régulier assez lent, d'environ une division toutes les 24 heures, pour atteindre 12 à 16-cellules à J4 (113). Au stade de 16 à 32-cellules, soit à J4 ou J5, on parle de **morula** pour désigner l'embryon. Les cellules composant la morula se compactent progressivement tandis que les divisions se poursuivent. Par la suite, les multiplications s'accroissent et le **blastocoele**, cavité remplie de liquide, se forme petit à petit au centre de la morula. Lorsque l'embryon pénètre dans l'utérus, il se trouve donc au stade de morula ou de jeune blastocyste, entouré de sa zone pellucide (113, 211). Au cours de son séjour dans l'oviducte, le diamètre de l'embryon varie peu. Sa forme est généralement ellipsoïdale les premiers jours puis sphérique avant l'entrée dans l'utérus.

Le transport tubaire dans l'espèce équine présente la particularité de nécessiter que les embryons en cours de développement, ainsi les ovocytes non fécondés sont retenus et dégèrent dans l'oviducte. De plus, une expérience de Betteridge *et al.* (44) a montré que même les zygotes devaient se développer au minimum jusqu'au stade deux à quatre-cellules pour que le transport tubaire se déroule normalement. Dans le cas contraire, ils sont retenus dans l'oviducte et n'atteignent pas l'utérus. Ce **transport sélectif** s'expliquerait par la production embryonnaire de prostaglandine E2 (PGE2), molécule utérotonique qui induit des

contractions locales et favoriserait la descente de l'embryon (281). L'intervention d'autres facteurs est probable mais leur découverte nécessiterait davantage d'investigations (41). Le transport tubaire dure entre 144 et 156 heures, **l'embryon pénètre donc dans l'utérus entre six jours et six jours et demi après l'ovulation**, il mesure alors en moyenne 0,2 mm (31, 211).

I-2/ La phase utérine

Dès son entrée dans l'utérus, la vésicule embryonnaire augmente très rapidement de taille et la zone pellucide devient plus fine. La couche cellulaire bordant le blastocoele, d'origine ectodermique, est appelée **trophoblaste** ; elle participera à la formation du placenta et des annexes. D'autre part, une population de cellules se regroupe à un pôle du blastocyste pour former le **bouton embryonnaire**, qui donnera l'embryon proprement dit.

I-2-1/ La capsule

Parallèlement à la formation du blastocoele, la **capsule**, mince couche acellulaire glycoprotéique, se dépose entre le trophoblaste et la zone pellucide. Lorsque le blastocyste a atteint environ 0,3 mm, vers J8, la zone pellucide se détache (117) et l'embryon reste uniquement entouré de la capsule qui lui confère sa forme sphérique. Les fonctions précises de la capsule ne sont pas élucidées mais plusieurs hypothèses existent (113, 117). Elle pourrait jouer un rôle protecteur lorsque le milieu utérin est inadapté, par exemple lors des gestations en post-partum. Elle pourrait également intervenir dans les mécanismes de reconnaissance de l'embryon par le système immunitaire de la mère ou être un filtre aux échanges embryo-maternels. D'autre part, la consistance de la capsule lui permettrait de protéger l'embryon des contraintes physiques qu'il subit dans l'utérus (43). Tandis que le blastocyste grandit, **la capsule s'amincit à son tour et disparaît entre 21 et 25 jours post-ovulation** (41).

I-2-2/ Mobilité embryonnaire et reconnaissance maternelle de la gestation

Une autre spécificité de l'embryon équin est de présenter une **phase de mobilité** dans l'utérus, jusqu'à son immobilisation. Ces déplacements sont détectables dès que la vésicule embryonnaire peut être identifiée à l'échographie, à J9 ou J10. L'existence d'une mobilité entre le jour d'entrée dans l'utérus (J6) et la détection échographique n'a pas été démontrée

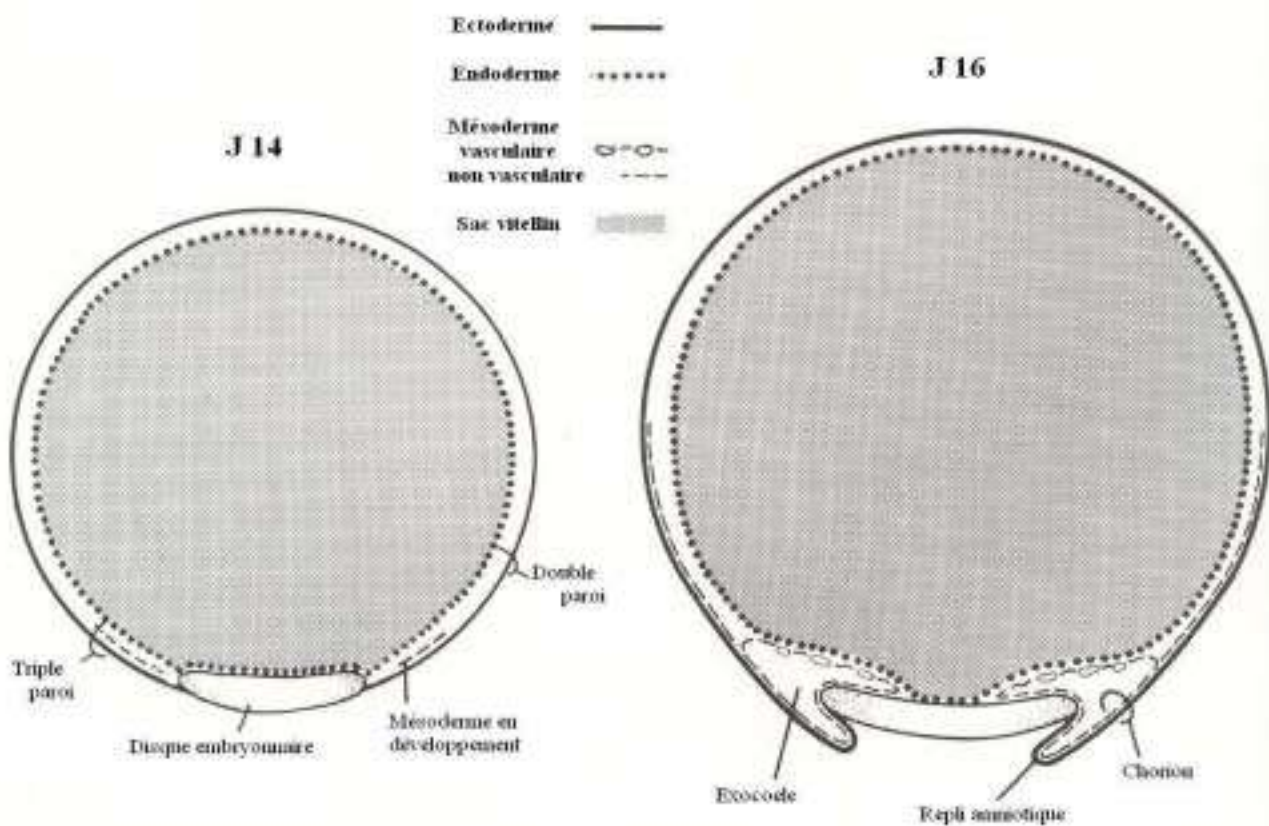
bien qu'elle soit fortement suspectée. La mobilité à J9 et J10 est limitée : la vésicule passe plus de 60% du temps dans le corps utérin (124). Elle augmente pour atteindre son **maximum à J11 ou J12** et se maintient à ce niveau jusqu'à J15 (poneys) ou J16 (chevaux). La vésicule traverse alors la totalité de l'utérus 10 à 20 fois par jour mais passe plus de temps dans les cornes utérines que dans le corps (119, 124, 129). Elle se déplace à une vitesse moyenne de 3,4 mm par minute (129), de l'extrémité d'une corne à l'autre en passant par le corps, mais peut ponctuellement se déplacer beaucoup plus rapidement. Les facteurs favorisant la mobilité embryonnaire comprennent la **forme sphérique** de la vésicule, la **capsule** qui lui confère une certaine rigidité et les plis longitudinaux de l'**endomètre**, tandis que les **contractions utérines** produisent la force propulsive (119, 123, 124). En effet, l'injection de clenbutérol, un agent β -sympathomimétique qui supprime les contractions utérines, réduit les déplacements embryonnaires (126, 175). C'est la taille de la vésicule, du fait de sa croissance exponentielle entre J11 et J16, qui semble produire le stimulus entraînant l'augmentation des contractions utérines à cette période. Ceci expliquerait pourquoi la mobilité embryonnaire s'accélère entre J11 et J16 (126). Cependant, d'autres facteurs pourraient intervenir dans le contrôle des contractions utérines. La sécrétion d'oestradiol par l'embryon a été évoquée mais nécessiterait davantage d'investigations (113).

Le rôle de ces déplacements est sans doute de favoriser les échanges physiologiques entre la vésicule embryonnaire et l'endomètre maternel, en particulier pour permettre la **reconnaissance maternelle de la gestation** (184). En effet, lorsque la jument n'est pas gravide, l'endomètre sécrète de la prostaglandine F₂ α (PGF₂ α) vers J14 ou J15, ce qui provoque la régression du corps jaune et permet le retour en oestrus. Lorsque la jument est gravide, cette **lutéolyse est bloquée** et le corps jaune peut continuer à produire l'hormone indispensable au maintien de la gestation : la progestérone. La période critique pour la reconnaissance maternelle de la gestation, pendant laquelle l'embryon doit être présent dans l'utérus pour prévenir la lutéolyse, se situe justement entre J14 et J16 (141). Cependant, Sissener *et al.* (cités dans 245) ont rapporté que la suppression de la lutéolyse aurait lieu plus tôt, vers J12 ou J13. L'extrême mobilité embryonnaire à ce stade permet de mettre en contact la majorité de la surface de l'endomètre avec la vésicule et ainsi de produire le signal nécessaire au blocage de la sécrétion de PGF₂ α (126). Les mécanismes exacts conduisant à ce blocage ne sont actuellement pas élucidés, ils feraient intervenir les récepteurs endométriaux à l'ocytocine (240) et un inhibiteur de la PGF₂ α produit par l'endomètre sous l'influence de la vésicule (280). Certains stéroïdes produits par la vésicule embryonnaire,

comme la 17 α -hydroxyprogestérone ou ses dérivés, pourraient aussi jouer un rôle dans le développement embryonnaire et la prévention de la lutéolyse utéro-induite (41). D'autre part, la vésicule continue à produire de la PGE2 après son entrée dans l'utérus, ainsi que de la PGF2 α (41).

I-2-3/ Le sac vitellin

Entre 9 et 12 jours, le blastocoele est encerclé par une couche de cellules d'origine endodermique qui délimite alors une nouvelle structure à double paroi (trophoblaste et endoderme) : le **sac vitellin** (124, 211). Vers J14 (124, 238), une troisième couche cellulaire, le mésoderme, se met alors en place entre le trophoblaste et l'endoderme à partir du bouton embryonnaire (voir Figure 1). Une partie du mésoderme forme des sinus sanguins, qui vont progressivement devenir coalescents pour former le système circulatoire primitif. A J16, le sac vitellin est donc entouré de trois couches cellulaires (voir Figure 1) et assure la nutrition de l'embryon à partir des sécrétions utérines (117).



II/ L'ATTACHEMENT FOETO-MATERNEL

II-1/ L'immobilisation

Le jour d'immobilisation de la vésicule embryonnaire se définit comme le premier jour où il est impossible de détecter une mobilité ou un déplacement lors de plusieurs examens échographiques de deux heures, ou lorsque la vésicule se trouve à la même place au cours de plusieurs examens quotidiens successifs (123, 124).

La vésicule s'immobilise le plus souvent à **J15** (poneys) ou **J16** (chevaux) (123, 124). Le mécanisme d'immobilisation serait une combinaison de plusieurs facteurs : la **taille** croissante de la vésicule embryonnaire et la résistance croissante à la mobilité embryonnaire liée à l'augmentation du **tonus** et la diminution du **diamètre** des cornes utérines (123, 124). Lorsque ces deux facteurs atteignent un point critique, la mobilité cesse. Chez les juments en post-partum, la fixation a lieu le plus souvent dans la corne qui n'était pas gravide lors de la gestation précédente, sans doute car son diamètre est plus petit (5). De même, l'immobilisation se produit presque toujours dans la **courbure caudale** de la corne, là où la résistance à la mobilité embryonnaire semble être la plus importante lorsque le diamètre de la vésicule et la tonicité utérine ont atteint leur point critique (5, 119). Cependant, d'autres facteurs pourraient expliquer l'arrêt de la vésicule à cet endroit, comme le passage d'une large branche de l'artère utérine, nourricière pour le fœtus, ou la participation d'hormones stéroïdes (113).

II-2/ L'orientation

L'orientation de la vésicule embryonnaire consiste en une **rotation** qui permet à l'embryon proprement dit d'adopter sa position physiologique par rapport à l'endomètre. Dans l'espèce équine, la vésicule s'oriente de telle sorte que le **disque embryonnaire** présente une position **ventrale** dans la vésicule (119, 124). L'embryon proprement dit est identifiable à l'échographie entre J19 et J24, or à ce stade il repose presque toujours ventralement dans la vésicule (voir Figure 2), la rotation a donc lieu entre J16 et J19 (124).

Vers J17, la vésicule embryonnaire commence à perdre sa forme sphérique, devient plus irrégulière et change souvent d'aspect sous l'action des contractions utérines (123, 124).

Parallèlement, la paroi dorsale de l'utérus s'épaissit et la paroi ventrale s'amincit. La combinaison formée par les **contractions utérines**, la pression exercée par la **paroi utérine dorsale** et la plus grande épaisseur du **pôle embryonnaire** permettrait à la vésicule de s'orienter (126). D'autre part, la consistance gélatineuse des sécrétions utérines et la turgescence du *sinus terminalis* (veine proéminente qui entoure le sac vitellin à l'extrémité du mésoderme) joueraient un rôle dans le maintien de cette orientation (119). Ces mécanismes sont importants à comprendre car ils permettent le bon développement anatomique de l'embryon et peuvent expliquer certaines résorptions, chez les juments portant des jumeaux par exemple.

II-3/ L'implantation

L'**allantoïde** commence à se développer à partir de l'embryon vers J21 et est vascularisé dès J24 (voir Figures 2 et 3). A ce stade les **battements cardiaques** embryonnaires et le passage de sang dans le système circulatoire existent déjà. Au fur et à mesure que le sac vitellin régresse, l'allantoïde se développe entre l'amnios et le chorion (chorion = union du mésoderme avasculaire et du trophoblaste), soulevant ainsi l'embryon du plancher de la vésicule (voir Figure 3). L'allantoïde et le chorion fusionnent alors pour former un **placenta allantochorionique** (124).

Parallèlement, vers J25, le trophoblaste se plisse au niveau de la jonction entre le sac vitellin et l'allantoïde (117). Ces plis s'hyperplasient pour former une bande cellulaire épaisse autour de la vésicule (voir Figure 3). Entre J36 et J38, les cellules trophoblastiques de cette zone, en contact étroit avec l'endomètre, émettent des pseudopodes dans le cytoplasme des cellules épithéliales maternelles et les phagocytent. Elles traversent ensuite la membrane basale des cellules épithéliales et progressent dans le stroma, le long des glandes utérines. Après des modifications morphologiques et fonctionnelles, elles forment les **cellules des cupules endométriales** qui ont donc une double origine : maternelle et fœtale (10).

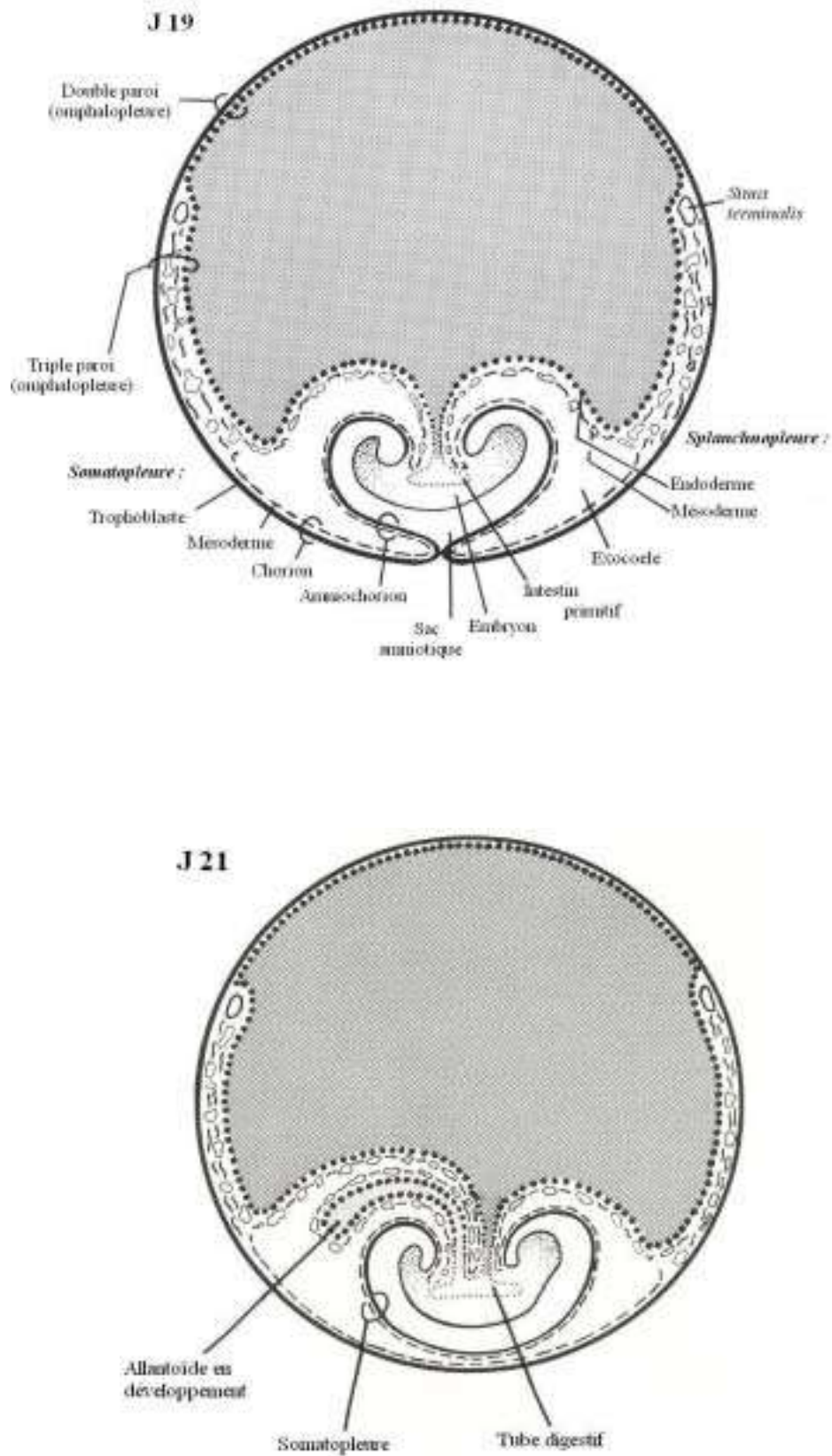
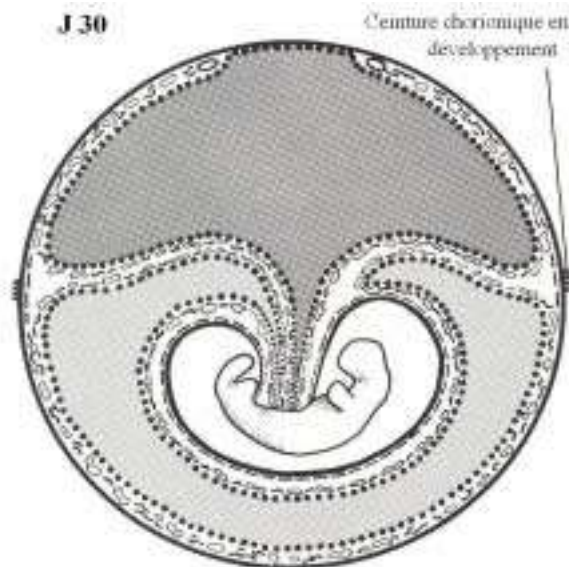


Figure 2. Représentations schématiques d'une vésicule embryonnaire à J19 et J21
(d'après Ginther, 124)

La formation précoce des cupules endométriales est une des grandes particularités du développement fœtal dans l'espèce équine. Ces cupules arrivent à maturité entre J50 et J60, atteignent leur taille maximale vers J70 puis elles dégèrent progressivement pour disparaître entre J100 et J130 (117). Leur rôle principal est de sécréter la Pregnant Mare Serum Gonadotropin (PMSG) ou **equine Chorionic Gonadotropin (eCG)**, présente dans le sang circulant de J35 à J130 (119). D'autre part, les cellules des cupules semblent être la source majeure des antigènes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) fœtal (14). Elles joueraient donc un rôle dans l'acceptation du fœtus par le système immunologique de la mère.



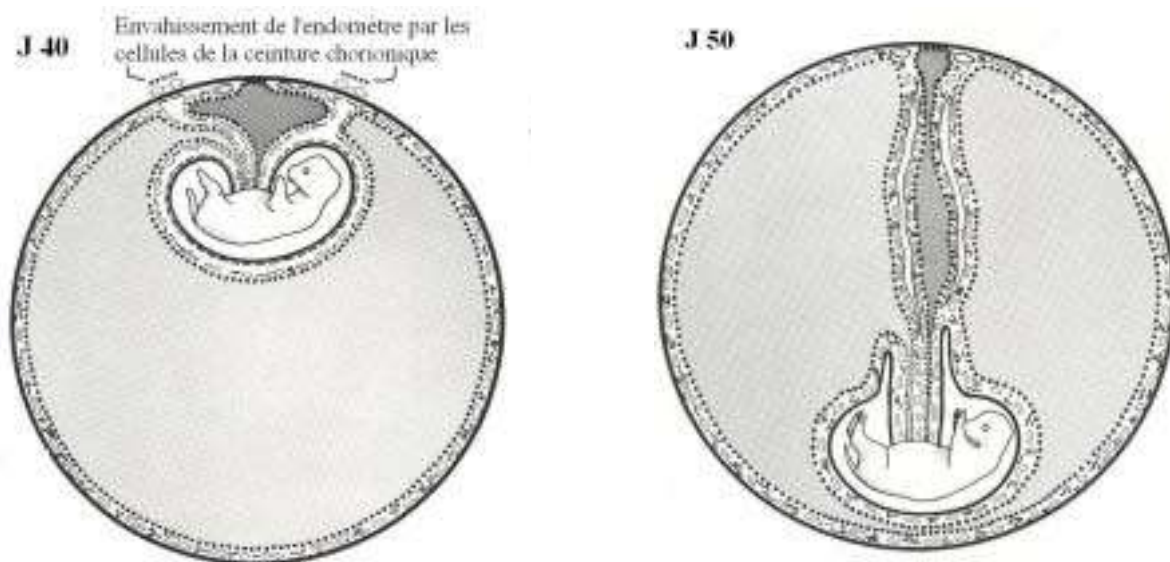
**Figure 3. Représentation schématique d'une vésicule embryonnaire à J30
(d'après Ginther, 124)**

II-4/ La placentation

A **J40**, fin du stade embryonnaire, le sac vitellin a quasiment disparu et l'embryon entouré de son amnios a atteint le **pôle opposé** (dorsal) de la vésicule (voir Figure 4). Les membranes séparant le sac vitellin de l'allantoïde s'unissent alors au pôle dorsal de la vésicule et forment le cordon ombilical (117). Le cordon s'allonge rapidement, le fœtus

redescend alors vers le plancher de la vésicule, appendu à son cordon. Il atteint le **plancher** de la cavité allantoïdienne vers **J50** (voir Figure 4).

La placentation s'organise progressivement de J45 à J150, sur toute la surface de l'allantochorion. Les **macrovilli fœtaux**, ondulations rudimentaires de l'allantochorion, commencent à apparaître vers J45 et se développent progressivement jusqu'à la formation des **microcotylédons** (voir Figure 5). La structure résultant de la juxtaposition d'un microcotylédon et de l'invagination correspondante de l'épithélium utérin (microcaroncule) est appelée **microplacentome**. Tout l'allantochorion est ainsi tapissé de milliers de microcotylédons, autour desquels s'organisent les vaisseaux sanguins et un tissu d'absorption qui reçoit les sécrétions utérines. Progressivement, l'épaisseur du tissu épithélial et conjonctif diminue, la distance séparant les capillaires sanguins maternels et fœtaux est donc réduite, facilitant leurs échanges (117). Ce type de placentation, qualifié d'**épithéliochorial** du fait de la juxtaposition de l'épithélium utérin et du feuillet externe du chorion (le trophoblaste), est non-invasif et génère un minimum de réponse cellulaire maternelle.



**Figure 4. Représentations schématiques d'une vésicule embryonnaire à J40 et J50
(d'après Ginther, 124)**

En dehors des microplacentomes, qui représentent le principal mécanisme d'échange nutritif placentaire, il existe une voie secondaire de nutrition du fœtus par l'intermédiaire de certaines cellules trophoblastiques. Les microplacentomes adjacents sont séparés par un espace dans lequel s'ouvrent les glandes endométriales. D'une part, les cellules trophoblastiques présentes dans cet espace ont des caractéristiques de cellules phagocytaires et d'autre part, le mésoderme sous-jacent est richement vascularisé, ce qui permet aux sécrétions utérines d'être absorbées à cet endroit (117).

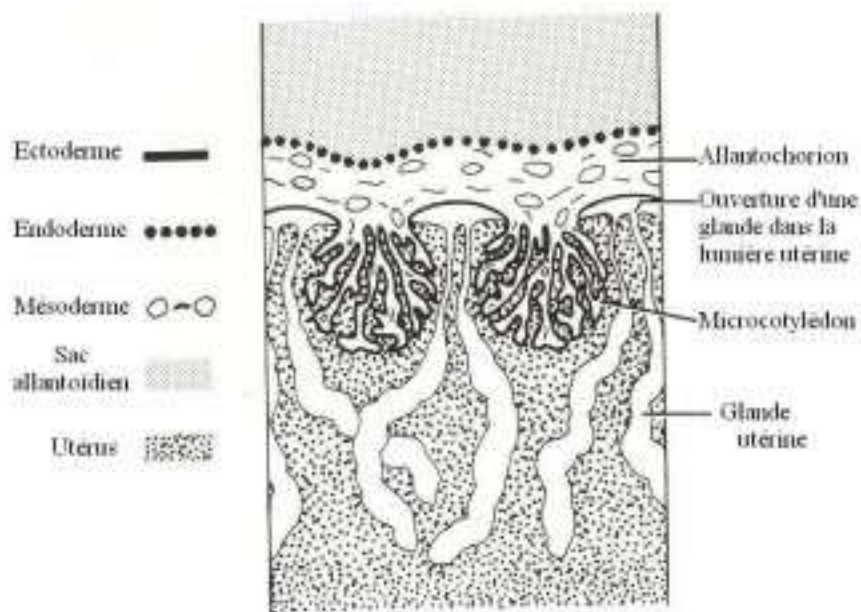


Figure 5. Représentation schématique d'une coupe transversale d'utérus gravide (d'après Ginther, 124)

III/ LES EVENEMENTS HORMONAUX DU DEBUT DE LA GESTATION

III-1/ Progestérone

Sur le plan hormonal, les 14 premiers jours de gestation sont assez semblables au diœstrus d'une jument non gravide. Le corps jaune produit et sécrète la progestérone, seule hormone ovarienne indispensable au maintien de la gestation. Cependant, alors que chez la jument vide le corps jaune régresse entre J14 et J16 sous l'action d'une décharge endométriale de $PGF2\alpha$, chez la jument gravide la mobilité de la vésicule embryonnaire

permet de **bloquer cette lutéolyse**. C'est la **première réponse lutéale** à la gestation, qui permet le maintien de la sécrétion lutéale de progestérone (voir Figure 6). D'après Sevinga *et al.* (237), les conséquences de la présence embryonnaire seraient même déjà visibles dès J8-J9 avec une augmentation de volume du corps jaune et de la production de progestérone. La progestérone est essentielle pour stimuler les contractions et la tonicité utérines, elle joue donc un rôle indispensable dans la mobilité embryonnaire. Lorsque la source lutéale de progestérone est éliminée, et en-dehors de tout apport exogène, la vésicule embryonnaire est moins mobile et elle est incapable de s'immobiliser et de s'orienter (119).

La **seconde réponse lutéale** à la gestation se produit à partir de J35, il s'agit du phénomène de **résurgence** du corps jaune primaire (voir Figure 6). Celui-ci s'hypertrophie et sécrète davantage de progestérone, probablement sous l'influence de l'eCG, produite par les cupules endométriales (119).

La **troisième réponse lutéale** à la gestation correspond à la formation de **corps jaunes supplémentaires**, également en réponse à la stimulation des ovaires par l'eCG (voir Figure 6). Des pics périodiques de FSH (Follicule Stimulating Hormone) se produisent au tout début de la gestation, ayant pour effet de provoquer un important développement folliculaire entre J10 et J40-J60. Entre J40 et J70, les follicules arrivés à maturation vont en grande majorité ovuler pour donner des corps jaunes secondaires. Cependant, de J40 à J180 environ, un nombre croissant de corps jaunes supplémentaires résultent de la lutéinisation de follicules anovulatoires. Ces corps jaunes sont appelés corps jaunes accessoires (117, 119).

Par la suite, alors que la source lutéale de progestérone s'épuise progressivement, c'est l'**unité fœto-placentaire** qui prend le relais en sécrétant des métabolites de la progestérone, les **5 α -pregnanes**, dans la circulation maternelle (voir Figure 6). Le fœtus et le placenta commencent à produire des stéroïdes, progestagènes et œstrogènes, à partir de 40 à 50 jours mais ce n'est qu'à partir de 70 jours environ que le fœtus produit suffisamment de pregnanes pour maintenir la gestation en l'absence des ovaires maternels (86, 144).

Cependant, l'apparente simplicité du fonctionnement folliculaire et lutéal présenté ci-dessus cache en fait une réelle **complexité** et une grande diversité entre les juments. Par exemple, il est possible de ne trouver, chez des juments gravides de plus de 60 jours, aucun corps jaune supplémentaire. Il semblerait donc que le développement folliculaire et la formation de ces corps jaunes ne soient pas indispensables au maintien de la gestation (119).

III-2/ Oestrogènes

Un pic post-ovulatoire d'oestrogènes a lieu vers J5, probablement lié à la stimulation du corps jaune primaire par le pic ovulatoire de LH (Luteinizing Hormone). Ensuite le taux d'oestrogènes **reste bas** malgré une production croissante par la vésicule embryonnaire, qui débute vers J12. En effet, ces oestrogènes embryonnaires ne passent pas dans la circulation maternelle et n'ont qu'un rôle local de stimulation des sécrétions et de la tonicité utérines. A partir de **J36** environ, du fait de la résurgence du corps jaune primaire, de **grandes quantités** d'oestrogènes sont produites, elles atteignent même une concentration supérieure à celles rencontrées lors de l'oestrus (voir Figure 6). Il est supposé que des oestrogènes seraient également produits par les corps jaunes supplémentaires, en réponse à la stimulation par l'eCG (117). Enfin, c'est l'unité fœto-placentaire qui assume progressivement une part croissante de la production d'oestrogènes circulants, alors que la production ovarienne se tarie (152).

III-3/ Equine Chorionic Gonadotropin (eCG)

L'eCG, anciennement appelée Pregnant Mare Serum Gonadotropin (PMSG), est sécrétée par les **cupules endométriales** à partir de J35-J42. Sa concentration augmente rapidement pour atteindre son niveau maximum vers J55-J65, puis diminue progressivement jusqu'à des concentrations non détectables entre J100 et J150 (voir Figure 6) (119). Le rôle de cette hormone est controversé mais il semble qu'elle participe à la formation des corps jaunes supplémentaires et qu'elle soit aussi nécessaire au maintien, voire à la résurgence, du corps jaune primaire entre J35 et J120 (119). Cependant, s'il est actuellement largement admis que l'eCG possède une **fonction lutéotrope**, il n'est pas prouvé que cela soit indispensable au maintien de la gestation (238). En effet, plusieurs études montrent qu'une concentration constante, même faible, de progestérone permet de maintenir la gestation, mettant en doute la nécessité d'une résurgence du corps jaune primaire ou de la formation des corps jaunes supplémentaires (143). Enfin, l'eCG jouerait un important rôle **régulateur de la réponse immunitaire** maternelle pendant la gestation (230).

Les implications de cette hormone sont importantes à prendre en considération dans la gestion des mortalités embryonnaires et foetales. En effet, lorsque la mort de l'embryon a lieu **avant la formation des cupules endométriales** (avant J36-J38), la jument peut retourner en

œstrus assez rapidement, généralement en moins d'un mois, car le corps jaune primaire régresse. Si, au contraire, la mort embryonnaire ou fœtale se produit **après la formation des cupules**, l'eCG peut continuer d'être sécrétée et la jument ne peut alors pas présenter de nouvel œstrus avant plusieurs mois, le temps que les cupules dégèrent, permettant la régression des corps jaunes. De plus, une jument qui perd son fœtus après J36-J40 peut rester positive au test de détection de l'eCG pendant plus de trois mois, bien qu'elle ne soit plus gravide, entraînant des erreurs de diagnostic (119).

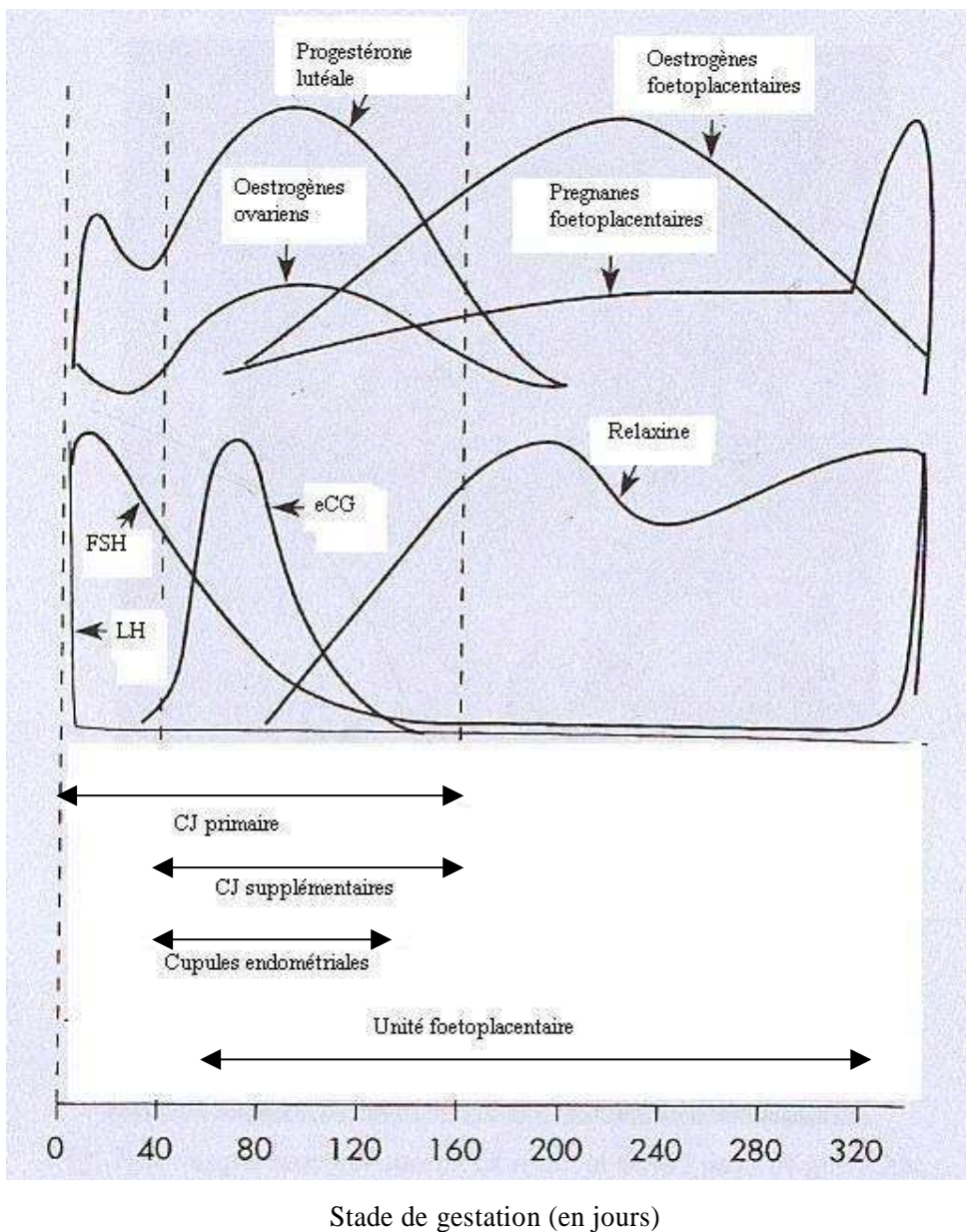


Figure 6. Principales variations hormonales au cours de la gestation chez la jument (d'après Ginther, 124)

IV/ LES EVENEMENTS IMMUNOLOGIQUES DU DEBUT DE LA GESTATION

Allen *et al.* (9, 11, 12) ont étudié les événements immunologiques du début de la gestation dans **six types de croisements** différents : 1) conceptus équin porté par une jument, 2) conceptus asin porté par une ânesse, 3) conceptus de mule (jument x âne) porté par une jument, 4) conceptus de bardot (ânesse x étalon) porté par une ânesse, 5) conceptus équin transféré à une ânesse et 6) conceptus asin transféré à une jument. Les résultats sont exposés dans le Tableau III.

D'après ces résultats, lorsqu'un conceptus d'âne est transféré à une jument (gestation extraspécifique), les **cupules endométriales** ne se développent pas. De plus, l'implantation fœtale est anormale, une accumulation intense de leucocytes maternels se produit dans l'endomètre et 80 % des fœtus sont rejetés entre J80 et J100. Plusieurs types de traitements ont alors été testés sur ces juments afin d'essayer de prévenir l'avortement (11, 12) : progestagènes, eCG, immunisation passive grâce au sérum de juments gravides (saillies par un étalon) ou immunisation active à l'aide des lymphocytes asins parentaux. Seuls les deux derniers traitements ont permis de diminuer le nombre d'avortements. L'hypothèse avancée est que, dans ce type de **gestation extraspécifique**, la stimulation antigénique normale du système immunitaire maternel ne se fait pas. La jument receveuse ne peut donc pas adapter sa réponse immunitaire et mettre en place une réaction immunoprotectrice pour le fœtus plutôt que le rejeter. Dans les autres types de gestation, cette stimulation antigénique semble avoir lieu au cours de l'envahissement de l'endomètre par les cellules fœtales spécialisées du trophoblaste.

La formation des cupules endométriales aurait donc avant tout une signification immunologique. Le **stimulus antigénique** créé par les **cellules chorioniques fœtales** lors de leur envahissement du stroma utérin entraîne une **réponse maternelle cellulaire et humorale**, avec production d'anticorps (Ac) cytotoxiques, quelques jours à quelques semaines plus tard (85). En effet, les Ag du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) fœtal, dont font partie les Ag du CMH paternel, sont exprimés sur ces cellules chorioniques, alors qu'ils sont absents des autres régions de l'allantochorion (14, 85). Des **leucocytes** (lymphocytes, éosinophiles, cellules plasmiques et macrophages) apparaissent donc autour des cupules endométriales, créant une barrière de protection entre celles-ci et l'endomètre,

puis ces leucocytes envahissent les cupules à partir de J80 et les détruisent progressivement. En présence de cupules endométriales, la réaction cellulaire maternelle serait donc dirigée contre celles-ci, tandis qu'en leur absence, la réaction cellulaire serait dirigée, à défaut, contre le reste du trophoblaste, rendant le développement fœtal impossible.

La régulation immunogénique pendant la période embryonnaire est moins bien décrite que celle de la période fœtale. Des antigènes spécifiques du trophoblaste équin ont été identifiés dès J12 mais le conceptus étant entouré d'une capsule acellulaire jusqu'à J21 environ, la réponse immunologique maternelle n'aurait lieu qu'après cette période (21). Un des rôles de la capsule pourrait donc être de masquer les antigènes du conceptus ou d'empêcher les anticorps maternels d'atteindre l'embryon (14).

Tableau III. Caractéristiques du début de la gestation lors de différents croisements entre l'espèce asine et équine (d'après Allen *et al.*, 9, 11, 12)

Type de croisement	Intraspécifique		Interspécifique		Extraspécifique	
	poulain	âne	mule	bardot	poulain	âne
Conceptus	jument	ânesse	jument	ânesse	ânesse	jument
Mère porteuse	jument	ânesse	jument	ânesse	ânesse	jument
Développement des cupules endométriales	bien développées	petites	durée de vie réduite	importantes		absentes
Réaction leucocytaire	+	+/-	++	++	++	+++
Sécrétion d'eCG	normale	faible	de courte durée	importante		absente
Sécrétion de progestérone	normale	normale	normale	très augmentée		normale puis chute vers J80
Production d'anticorps cytotoxiques et premier jour d'apparition	94 % des juments J44	20 % J35	50 % J44	100 % J44	66 % J59	48 % J42
Taux de pertes foetales	0	0	1/6	0	1/5 (à J80)	20/22 (vers J80)

Première partie : Etiologie

Les causes de mortalité embryonnaire et fœtale sont multiples. Dans la grande majorité des cas, plusieurs facteurs coexistent, de sorte qu'il est difficile de mettre en évidence une origine unique à la perte d'un embryon ou d'un fœtus. La classification la plus fréquemment adoptée par les auteurs dans la littérature consiste à présenter séparément les anomalies liées à l'embryon lui-même, les anomalies liées à la mère et enfin celles ayant trait à l'environnement. De la même manière, nous envisagerons ici successivement les facteurs d'origine embryonnaire, maternelle et environnementale, en gardant en mémoire qu'il s'agit d'une classification arbitraire et que, bien souvent, plusieurs facteurs sont étroitement liés.

Facteurs embryonnaires

De nombreuses études réalisées chez l'Homme et chez différentes espèces animales de laboratoire tendent à démontrer qu'une grande partie des interruptions précoces de gestation sont liées à des anomalies intrinsèques du zygote. En particulier, les anomalies **chromosomiques et géniques** de l'embryon occuperaient un rôle majeur (78, 84, 108, 163, 164, 213). De la même façon, nous verrons que les anomalies intrinsèques de l'embryon équin, qu'elles soient héritées ou acquises, peuvent être impliquées dans bon nombre de pertes précoces de gestation. Nous évoquerons également quelques anomalies fréquentes du **développement embryonnaire**, dont les conséquences sont susceptibles de provoquer des interruptions de gestation chez la jument. Enfin, nous envisagerons le cas particulier de la **gémellité** et ses différentes répercussions possibles sur la poursuite de la gestation.

I/ ANOMALIES DES GAMETES

L'incidence de la mortalité embryonnaire et fœtale augmente avec l'âge de la mère. Deux hypothèses existent pour expliquer ce phénomène : soit l'**environnement tubaire et utérin** n'est pas adapté au développement de l'embryon chez la jument âgée, soit les **ovocytes** maternels sont défectueux et entraînent des anomalies embryonnaires. Ainsi en 1993, Carnevale *et al.* (75) examinent des embryons issus de juments jeunes (deux à 10 ans) et âgées (plus de 20 ans) à J1,5 et J3 (J0 = jour de l'ovulation). A J1,5 le pourcentage d'embryons en développement (plus de deux cellules) est plus faible chez les juments âgées et à J3 les embryons de juments âgées ont moins de cellules et davantage de défauts morphologiques que ceux issus des jeunes juments. D'autre part, l'exposition d'embryons de 1,5 jours à l'environnement tubaire de juments jeunes ou âgées par transfert ne semble pas affecter leur développement jusqu'à J3,5. Cette étude ne permet donc pas de conclure quant à l'origine de la subfertilité chez les juments âgées : diminution de la viabilité des ovocytes ou facteurs tubaires avant J1,5 ?

Dans une étude de 1999 (77), Carnevale *et al.* comparent les différences quantitatives et qualitatives visibles par microscopie entre des ovocytes de juments jeunes (trois à 10 ans) et âgées (plus de 19 ans). Ils mettent alors en évidence des **anomalies morphologiques** dans certains ovocytes de juments âgées, qui n'apparaissent pas dans les ovocytes de juments jeunes. Ces résultats suggèrent, même si la variation individuelle est importante, qu'il existe effectivement des défauts dégénératifs et/ou inhérents dans les ovocytes de juments âgées. Cependant, il faudrait déterminer si les anomalies observées dans cette étude entraînent une réduction de la viabilité des ovocytes.

Pour tester l'hypothèse que la qualité des ovules se détériore chez les juments âgées et que l'incidence des anomalies de développement augmente, Brinsko *et al.* (59) examinent des ovocytes obtenus après dissection d'ovaires de juments jeunes (deux à sept ans), d'âge moyen (huit à 14 ans) ou âgées (plus de 15 ans). Après 24 heures de culture *in vitro*, il apparaît que les ovocytes de juments âgées ont trois fois plus de chances de n'être encore qu'au stade métaphase de première division méiotique (métaphase I) par rapport aux ovocytes des juments plus jeunes. De plus, les ovocytes des juments de moins de 15 ans ont quatre fois plus de chances d'atteindre la métaphase de deuxième division méiotique (métaphase II) après 24 heures de maturation *in vitro*. La **vitesse de maturation** *in vitro* des ovocytes est donc

influencée par l'âge de la mère. Ce délai nécessaire à l'accomplissement de la méiose jusqu'au stade de métaphase II pourrait être impliqué dans les forts taux de mortalité embryonnaire mis en évidence chez les juments âgées.

En 1995, Carnevale et Ginther (73) recueillent des ovocytes par aspiration folliculaire échoguidée chez des juments jeunes (six à dix ans) et âgées (20 à 26 ans). Ces ovocytes sont mis en culture pendant 16 à 20 heures puis transférés dans des oviductes de jeunes receveuses (trois à sept ans) selon le procédé de transfert intratubaire de gamètes (GIFT). Douze jours après le transfert et l'insémination, l'échographie montre que 92% des ovocytes de juments jeunes ont donné des vésicules embryonnaires, contre 31% seulement des ovocytes de juments âgées. Afin d'obtenir davantage d'informations, les mêmes juments donneuses d'ovocytes sont alors inséminées lors d'un cycle suivant et échographiées à J12. Les taux de gestation obtenus sont de 83% chez les juments jeunes et de 19% chez les juments âgées. Le pourcentage d'ovocytes transférés qui donnent naissance à un embryon n'est pas différent, statistiquement, du taux de gestation naturel obtenu à J12 dans chaque classe d'âge. Le transfert d'ovocytes de juments âgées dans l'oviducte de juments jeunes n'élimine donc pas la subfertilité liée à l'âge. Ces résultats suggèrent, à leur tour, que **les ovocytes de juments âgées seraient porteurs d'anomalies** pouvant expliquer à elles seules la moindre fertilité dans cette classe d'âge, **indépendamment des effets liés à l'environnement utérin et tubaire.**

Il est probable que cette baisse de qualité des ovocytes soit secondaire à une augmentation de l'incidence de l'**aneuploïdie** avec l'âge. L'aneuploïdie est une anomalie du nombre chromosomique : elle concerne un ou plusieurs chromosomes qui peuvent être en excès ou en défaut, comme dans la monosomie ($2n \pm 1$), la trisomie ($2n + 1$), la tétrasomie etc. La cause principale de l'aneuploïdie est la **non disjonction** d'un chromosome pendant la division cellulaire. Par exemple, si les deux chromosomes X de l'ovocyte I ne se séparent pas, les ovocytes II auront soit deux chromosomes X soit aucun. La fécondation de ces ovocytes anormaux XX ou O par des spermatozoïdes normaux X et Y peut donner quatre types de zygotes : XXX, XO, XXY et YO, non viables (213). Chez la femme, il a été montré que le taux d'aneuploïdie de l'ovocyte augmente avec l'âge (in 213). Chez la jument, peu d'informations existent sur la prévalence de l'aneuploïdie. En 1990, King *et al.* (165) analysent les chromosomes d'ovocytes cultivés *in vitro* et trouvent un taux de non disjonction d'environ 5,5%. De plus, sur les préparations de chromosomes en métaphase II, le taux global d'anomalies chromosomiques est proche de 20%. Malheureusement, les résultats de cette étude n'ont pas été analysés en fonction de l'âge des juments. Une étude de Brinsko *et al.* (59)

a essayé de mettre en évidence l'incidence de l'aneuploïdie chez la jument âgée mais le nombre de caryotypes était insuffisant pour conclure. **Le taux d'aneuploïdie chez la jument reste donc à déterminer.**

Chez la femme, il a également été montré que la défectuosité des ovocytes est une cause primaire de diminution de la fertilité avec l'âge. Ainsi, lorsque des ovocytes de femmes jeunes sont transférés à des femmes âgées, celles-ci peuvent concevoir, porter et donner naissance à un enfant avec le même taux de succès que les femmes jeunes (234). Un des facteurs associés à la diminution de viabilité des ovocytes chez la femme âgée est **l'âge préovulatoire de l'ovocyte**. En effet, plus le moment de l'ovulation est retardé au cours du cycle, moins l'ovocyte est susceptible de permettre le développement d'un embryon normal. Or, Carnevale *et al.* ont montré en 1993 (72) que les juments âgées (plus de 20 ans) ont un intervalle interovulatoire plus long que les juments jeunes (cinq à sept ans) du fait de l'allongement de la phase folliculaire. De plus, le taux de croissance du follicule ovulatoire est significativement plus lent chez les juments âgées que chez les jeunes. Ces paramètres pourraient donc affecter la viabilité des ovocytes chez les juments âgées mais des études supplémentaires devront être menées.

D'autres facteurs pouvant altérer la qualité des ovocytes, indépendamment de l'âge de la mère, ont été proposés. Palmer (210) a montré que le taux de gestation chute de façon importante lorsque les juments sont **inséminées** 12 à 24 heures **après l'ovulation** (18%) par rapport à l'insémination 0 à 12 heures post-ovulation (47%) et 72 à 0 heures pré-ovulation (60%). De la même manière, en 1990, Woods *et al.* (287) obtiennent un taux de gestation moyen entre J11 et J14 de 61% pour des juments inséminées entre un et six jours avant l'ovulation, 52% pour une insémination le jour de l'ovulation (J0) et seulement 6% lors d'insémination le lendemain de l'ovulation. En particulier, la première diminution significative du taux de gestation se situe entre les juments inséminées 0 à 6 heures et 18 à 24 heures après l'ovulation, ce qui correspond aux résultats de Palmer. D'autre part, dans la même étude, Woods *et al.* (287) montrent que le diamètre de la vésicule embryonnaire diffère significativement selon le moment de l'insémination : le diamètre moyen entre J11 et J15 est de 13,7 mm chez les juments inséminées avant l'ovulation et de 10,1 mm chez les juments inséminées le jour de l'ovulation (J0). Enfin, le taux de mortalité embryonnaire total à J40 est plus important chez les juments inséminées à J0 ou J1 (34% et 33%, respectivement) que chez les juments inséminées avant l'ovulation (14%). Cette différence entre le lot à insémination pré-ovulatoire et celui inséminé à J0 est surtout attribuable aux pertes entre J15 et J20 (2% contre 19% respectivement). Une autre étude a montré que les embryons issus d'insémination

12 heures après l'ovulation subissaient un taux de mortalité plus grand qu'en insémination pré-ovulatoire, en particulier entre J15 et J20 (7, in 146). Cette période critique de pertes embryonnaires (J15-J20) lors d'insémination post-ovulatoire pourrait être compatible avec un **défaut de blocage de la lutéolyse utéro-induite**.

En 1996, Huhtinen *et al.* (146) ont exploré le taux de récolte d'embryons entre J7 et J9, le taux de gestation à J14-J16 et la qualité des embryons chez des juments inséminées à différents intervalles après l'ovulation : 8-16 heures, 16-24 heures et 24-32 heures. Le taux de récolte et le taux de gestation sont équivalents chez les juments inséminées avant l'ovulation ou dans les 16 heures suivant l'ovulation. Ils diminuent nettement par la suite, à mesure que l'intervalle ovulation-insémination augmente, bien que la qualité des embryons récoltés, évaluée sur des critères morphologiques et l'index mitotique, ainsi que l'aspect échographique des vésicules embryonnaires entre J14 et J16 restent normaux. Cependant, les **embryons** récoltés ou échographiés chez les juments inséminées après l'ovulation apparaissent **plus petits et à un stade de développement inférieur** à celui des embryons récoltés chez les juments inséminées avant l'ovulation. Ce retard de développement pourrait être dû au temps nécessaire à l'arrivée et à la capacitation des spermatozoïdes mais également à des défauts des ovocytes lié à leur vieillissement entre l'ovulation et l'insémination. Malheureusement, la physiologie de la semence équine *in vivo* est mal connue et des recherches supplémentaires devront être menées pour connaître le temps exact nécessaire au transport et à la capacitation des spermatozoïdes. La **diminution des taux de récolte et de gestation** chez les juments inséminées après l'ovulation pourrait s'expliquer, quant à elle, soit par un **échec à la fécondation**, éventuellement lié à l'âge de l'ovocyte, soit par une **rétenion des embryons** dans l'oviducte liée à des anomalies embryonnaires, par exemple un défaut de sécrétion de PGE2, soit enfin par une **moindre viabilité** de ces vésicules embryonnaires. Les résultats de Riera *et al.* (224), lors d'une étude sur un programme de transfert embryonnaire, confirment la réduction significative du taux de récolte embryonnaire à J7 ou J8 entre les juments inséminées dans les 12 heures suivant l'ovulation (63%) et les juments inséminées avant l'ovulation (83%). Là encore, la qualité morphologique des embryons récoltés ne semble pas altérée par le moment de l'insémination et, de plus, le taux de gestation chez les juments receveuses n'est pas significativement différent à J14-21 ni à J40-J60 entre les deux groupes. Cependant, comme dans les études de Huhtinen *et al.* (146) et Woods *et al.* (287), le **stade de développement** n'est pas le même dans les deux groupes : les embryons récoltés à J7 chez les juments inséminées avant l'ovulation sont à un stade de développement plus avancé que ceux récoltés à J8 chez les juments inséminées après l'ovulation.

II/ ANOMALIES CHROMOSOMIQUES ET GENIQUES DE L'EMBRYON

II-1/ Anomalies chromosomiques

L'absence d'étude cytogénétique importante dans l'espèce équine explique le petit nombre de cas d'anomalies chromosomiques observées. Cependant, dès 1964, Bishop (46) suggérait qu'une part considérable des mortalités embryonnaires était attribuable à des **défauts génétiques de l'embryon**, qui apparaissaient probablement spontanément dans chaque génération et qui permettaient une élimination normale des génotypes défectueux. En 1975 également, McFeely (186) émettait l'hypothèse que les anomalies chromosomiques étaient associées aux anomalies de développement du système reproducteur équin et étaient impliquées comme **cause de mortalité embryonnaire**. En effet, les aberrations chromosomiques sont une cause majeure d'avortement précoce chez les animaux (163). Elles peuvent être classées, schématiquement, en trois catégories principales : les **anomalies de nombre ou hétéroplœidies** (polyploïdie, aneuploïdie—), les **mosaïques et chimères** (individus possédant plusieurs populations cellulaires de caryotypes différents provenant d'un seul ou de plusieurs zygote(s), respectivement) et les **anomalies de structure** (translocations, inversions, duplications, délétions—) (213). Elles peuvent être héritées, lorsque l'un des parents au moins est déjà porteur d'une anomalie, ou se produire *de novo* pendant la gamétogenèse, la fécondation ou les premières divisions embryonnaires.

Lors de la **gamétogenèse**, une erreur de méiose peut résulter en la formation de gamètes dont la composition chromosomique est anormale. Le plus souvent, il s'agit d'une duplication ou d'une délétion d'un fragment chromosomique, voire d'un chromosome entier, ou encore d'un échec de la division réductionnelle. Ces gamètes semblent capables d'être fécondés mais donnent naissance à des embryons porteurs d'anomalies chromosomiques (164).

D'autre part, au moment de la **fécondation**, de nombreuses erreurs d'appariement entre les chromosomes haploïdes parentaux peuvent se produire et se révéler par la suite létales pour l'embryon. Les anomalies chromosomiques liées à la fécondation peuvent également être dues à la pénétration de plusieurs spermatozoïdes dans l'ovocyte, c'est ce qu'on appelle la polyspermie, à l'incapacité de l'ovocyte d'émettre le second globule polaire ou encore à la double fécondation de l'ovocyte et du globule polaire. Le vieillissement des

gamètes avant la fécondation est un facteur important de polyspermie (185). Ces erreurs résultent généralement en embryons polyploïdes ($3n$ par exemple) ou chimériques ($2n/1n$, $2n/3n$). Les résultats de Viuff *et al.* (275) montrent bien qu'un embryon polyploïde (par exemple issu de la fécondation d'un ovocyte normal par un spermatozoïde diploïde ou par deux spermatozoïdes) ne peut se développer au-delà du troisième cycle cellulaire. Les conséquences précises du mosaïcisme restent à ce jour plus obscures.

Enfin, les anomalies qui peuvent se produire **au cours des premières divisions** regroupent : la non-disjonction mitotique, aboutissant à la perte d'un ou plusieurs chromosome(s), l'échec de la mitose, aboutissant à des noyaux polyploïdes, ou l'échec de la cytokinèse qui donne des cellules plurinucléées (164). Ces anomalies sont peu documentées chez les animaux domestiques et d'élevage.

L'analyse de la littérature dans les espèces bovine, ovine, porcine et équine a permis d'estimer que les anomalies chromosomiques pourraient être à l'origine de 20% des pertes embryonnaires et fœtales totales (163). D'autres études chez la femme et chez certains animaux domestiques ou de laboratoire ont démontré qu'une proportion significative des avortements peut être attribuée à des anomalies létales consécutives à la mésalliance des chromosomes lors de la fécondation (in 7). Cependant, peu d'études ont pu mettre en évidence ces anomalies dans l'espèce équine. L'observation des chromosomes de 30 avortons expulsés naturellement entre 35 jours et le terme de la gestation révèle, chez un seul fœtus mort-né, une mosaïque $64XY/65XY$ (282). En 1981, Blue (54) analyse les caryotypes de 22 embryons équins âgés de 28 à 64 jours, prélevés chirurgicalement, et trouve tous leurs caryotypes normaux. De même, Romagnano *et al.* (225) ne rapportent aucune anomalie du caryotype chez 92 embryons examinés entre 6 et 28 jours après l'ovulation.

Chez la femme, différentes études impliquant la culture *in vitro* et le caryotypage de produits d'avortement ont montré que **46 à 61% des avortements du premier trimestre** (qui représentent près de 90% des avortements spontanés) impliquent des anomalies chromosomiques (Boué 1975 et Hassold 1980 cités in 7). **Chez la jument**, les avortements liés à des anomalies chromosomiques pourraient débiter très tôt dans la gestation mais la plupart semblent se produire **entre 20 et 30 jours** de gestation, période pendant laquelle l'embryon subit tous les changements anatomiques liés à l'organogenèse (7). Dans d'autres espèces également, le début de la gestation semble être une période critique pour la survie de l'embryon et plusieurs auteurs s'accordent à dire que la plupart des embryons porteurs d'anomalies chromosomiques sont rejetés dans les tous premiers stades de la gestation, sans même perturber le cycle oestral (37, 54, 164). Il est possible que les embryons équins porteurs

de ce type d'anomalies soient également éliminés très tôt, avant qu'un diagnostic de gestation puisse être posé. Cependant, la résorption rapide qui a lieu dans l'utérus lors d'avortement précoce rend difficile l'obtention de cellules embryonnaires viables et complique donc l'étude des caryotypes de ces embryons.

Les **anomalies des autosomes** conduisent généralement à un **avortement** ou à la naissance de poulains anormaux. En revanche, les porteurs d'anomalies des **gonosomes** sont le plus souvent **viables**, extériorisent un phénotype normal mais se révèlent **stériles** lors de leur mise à la reproduction. Chandley *et al.* (78) détectent chez sept femelles stériles les caryotypes suivants : 63XO (2 cas), 65XXX, 64XY, 63X/64XX (2 cas) et un caryotype femelle normal avec quelques cellules possédant un fragment d'autosome excédentaire. De même, Hughes et Smith (145) observent chez 12 juments infertiles neuf génotypes 63XO et les trois suivants 63XO/64XX, 63XO/64XY, 64XY. La **monosomie de l'X** (syndrome de Turner) est l'anomalie chromosomique la plus répandue chez le Cheval (213). En effet, plus des trois-quarts des aneuploïdies observées chez le Cheval sont des XO pures ou des mosaïques XO/XX, XO/XY ou XO/XX/XY. Chez l'Homme également, cette anomalie est une des maladies chromosomiques les plus fréquentes. Pourtant, 97% des fœtus humains XO meurent *in utero* (213). Il est donc possible que chez la jument aussi cette anomalie soit associée à de nombreuses pertes embryonnaires. D'autre part, l'incidence relativement élevée des mosaïques parmi les anomalies chromosomiques liées au sexe, laisse supposer que les défauts de l'ovocyte et les erreurs de mitose peuvent se produire assez facilement dans cette espèce. Des aberrations chromosomiques ont également été décrites chez plusieurs **étalons** (in 135) : un cryptorchide XX, un étalon stérile porteur d'une délétion sur le chromosome 13, un étalon porteur d'un polymorphisme du chromosome 1 avec un historique d'avortements spontanés dans son troupeau de juments—

De nombreux facteurs peuvent influencer l'incidence des anomalies chromosomiques dans les avortements humains (54). Il peut s'agir de certains virus, de médicaments ou autres produits chimiques, de l'exposition à des radiations ionisantes et peut-être aussi de maladies immunitaires. Chez la brebis, la souris et la vache, plusieurs études suggèrent que les ovocytes produits à la suite de **traitements de superovulation** seraient plus susceptibles de subir une fécondation polysperme ou une autre anomalie de la fécondation (revue in 164, in 213). Dans l'espèce humaine, l'âge maternel, les antécédents d'avortements multiples, le retard à la fécondation, les traitements inducteurs de l'ovulation, l'ingestion d'analgésiques ou d'antipyrétiques et la similitude antigénique du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) des parents sont autant de facteurs favorisant l'apparition d'anomalies

chromosomiques chez l'embryon (84). En revanche, l'âge paternel ne semble pas impliqué dans la survenue des anomalies chromosomiques .

II-2/ Anomalies géniques

A côté de ces anomalies chromosomiques existent aussi les **mutations géniques** qui peuvent affecter le développement embryonnaire dès les premières divisions et s'avérer létales. Les gènes impliqués dans le développement embryonnaire précoce n'ont pas été identifiés chez les animaux domestiques mais quelques-uns ont été étudiés chez la souris (108). Ainsi le gène PED (Preimplantation Embryo Development) possède deux allèles fonctionnels, un « rapide » (dominant) et un « lent », qui affectent la vitesse des premières divisions embryonnaires (164). Ducos (108) rappelle également que toutes les étapes du développement embryonnaire (formation du blastocyste, implantation, formation du placenta—) mettent en œuvre des mécanismes complexes, nécessitant l'action combinée de plusieurs gènes. La reconnaissance maternelle de la gestation, par exemple, fait intervenir, selon des modalités non complètement élucidées à l'heure actuelle, de nombreuses protéines sécrétées par l'embryon et la mère. Si les gènes codant pour ces protéines sont altérés, impliquant une synthèse protéique insuffisante ou à un stade non adéquat du développement, la **reconnaissance maternelle de la gestation peut être perturbée**, entraînant une mortalité précoce de l'embryon. De nombreuses recherches sont donc encore nécessaires pour déterminer les gènes impliqués dans le développement précoce et pour comprendre l'impact des mutations sur la survie embryonnaire (137).

III/ ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

III-1/ Vésicules embryonnaires de taille anormale

Des anomalies du développement embryonnaire sont parfois mises en évidence avant une perte de gestation. Ainsi, il a été rapporté quelques cas de vésicules plus **grandes** que la moyenne pour leur âge, précédant de façon non systématique une mortalité embryonnaire (120, 131). Cependant, les études sont peu nombreuses à ce sujet et aucun mécanisme n'a été démontré pour expliquer ce phénomène (206). En revanche, de nombreux travaux (39, 76, 81,

116, 120, 122, 124, 131, 207) ont décrit des cas de vésicules embryonnaires **sous-dimensionnées** pour leur âge, précédant de quelques jours la mise en évidence d'une perte de gestation. Ginther (116) remarque que la croissance de ces vésicules ne dépasse généralement pas 20 mm et qu'elles ont peu de chances de survivre, soit parce qu'elles ne produisent pas le signal anti-lutéolytique, soit parce que le développement d'un embryon propre est impossible.

La première hypothèse a été confirmée par plusieurs études. Ainsi en 1992, Bergfelt *et al.* (39) étudient les caractéristiques de pertes embryonnaires spontanées chez 21 juments, comparées à 52 juments menant une gestation normale. Le diamètre moyen des vésicules embryonnaires perdues avant J20 apparaît significativement plus petit entre J12 et J18 que dans le lot témoin, malgré un taux de croissance moyen similaire. D'autre part, ces vésicules perdues avant ou après J20 semblent **plus fréquemment localisées dans le corps utérin** à J13 et à J18, alors que dans le lot témoin c'est entre J9 et J11 que les vésicules embryonnaires normales sont le plus souvent retrouvées dans le corps utérin. Enfin, les faibles concentrations de progestérone, la diminution du diamètre du corps jaune et l'intervalle interovulatoire (≤ 30 jours) associés à la présence de ces petites vésicules sont des éléments en faveur d'un **défaut de blocage de la lutéolyse**, ce qui confirme l'hypothèse de Ginther (116). Ginther *et al.* (131) ont eux aussi mis en évidence que les embryons qui vont disparaître par la suite sont plus fréquemment retrouvés dans le corps utérin (60% du temps) entre J11 et J14 que les embryons qui poursuivent normalement leur développement (37%). Ceci pourrait être relié à leur plus petit diamètre moyen. En effet, les vésicules normales passent plus de temps (60%) dans le corps utérin entre J9 et J10, ce qui est attribué à la fois à leur petite taille et à la faible contractilité utérine. Après J16, la fréquence des localisations dans le corps utérin des vésicules amenées à disparaître pourrait révéler un défaut d'immobilisation ou un retour à la mobilité après l'arrêt. Les **vésicules de petite taille** font donc également preuve d'une **moindre mobilité**, ce qui pourrait expliquer qu'elles aient plus de difficultés à bloquer le mécanisme de lutéolyse utéro-induite. La seconde hypothèse, selon laquelle un retard de croissance de la vésicule embryonnaire serait associé à une absence de développement de l'embryon propre, n'a pas été démontrée.

Selon Ginther (119), ce retard de développement de la vésicule embryonnaire pourrait être dû à l'exposition à un **environnement inadapté** dans l'oviducte et/ou l'utérus, ou comme nous l'avons vu précédemment, à des **défauts intrinsèques de l'embryon** ou une **insémination post-ovulation**.

III-2/ Défaut de mobilité embryonnaire

La quantité de déplacements de la vésicule embryonnaire ou le temps passé dans le corps utérin, sont des facteurs importants à prendre en compte du fait du rôle crucial de la mobilité embryonnaire dans le blocage de la lutéolyse et la reconnaissance maternelle de la gestation. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, plusieurs études rapportent une **diminution de la mobilité des vésicules de petite taille**, associée à des **pertes embryonnaires précoces** probablement dues à un défaut de blocage de la lutéolyse. McDowell *et al.* ont mené plusieurs expériences (182, 184) pour explorer l'effet d'une restriction de la mobilité embryonnaire sur la reconnaissance maternelle de la gestation chez le jument. Dans l'une d'elles (184) la mobilité embryonnaire est artificiellement restreinte par la ligature d'une corne utérine à différents niveaux, trois ou quatre jours après l'ovulation. Lorsque la corne ipsilatérale à l'ovulation est ligaturée à sa base, quatre juments sur cinq détectées gravides présentent un nouvel œstrus en moyenne à J16 et les vésicules embryonnaires ne sont plus visibles en moyenne à J17. Lorsque c'est la corne contralatérale qui est ligaturée à sa base, deux juments sur quatre présentent une nouvelle chaleur à J14,5 en moyenne et les vésicules ne sont plus visibles à J15,5 environ. Enfin, la ligature de l'extrémité crâniale de la corne contralatérale à l'ovulation ne provoque pas de perte embryonnaire. **Un défaut majeur de mobilité embryonnaire est donc systématiquement associé à une importante mortalité.** Dans une seconde expérience, McDowell *et al.* (184) testent l'hypothèse que ces échecs de gestation sont dus à une régression du corps jaune, c'est-à-dire à un échec de la reconnaissance maternelle de la gestation. Ils ligaturent à leur base les cornes utérines de 15 juments, du côté de l'ovulation et un des deux groupes reçoit un traitement progestatif à partir de J7 ou J8 après l'ovulation. Dans le groupe des juments non traitées, aucune gestation ne se poursuit, les juments montrant de nouveaux signes d'œstrus vers J14,5 en moyenne, tandis que quatre gestation sur cinq sont maintenues dans le groupe des juments traitées. Il apparaît donc que les pertes liées à la restriction de la mobilité embryonnaire sont dues à **l'incapacité de l'embryon à bloquer la décharge utérine de $PGF2\alpha$** , entraînant la lyse du corps jaune.

III-3/ Défauts morphologiques de l'embryon

L'évaluation morphologique est l'une des techniques les plus utilisées pour déterminer la viabilité des embryons équins dans les procédures de reproduction assistée

(transfert d'embryons, congélation—). C'est une méthode rapide, non invasive et relativement simple à mettre en œuvre (171). Les éléments utilisés pour évaluer la qualité des embryons incluent la forme, la couleur, le nombre et la densité des cellules, la taille de l'espace périvitellin, le nombre de cellules dégénérées et enfin le stade de développement comparé à l'âge de l'embryon. McKinnon et Squires (188) ont établi une grille qui permet d'attribuer un score de 1 à 5 à l'embryon selon sa qualité morphologique (voir Tableau IV). Plus récemment, le système en 5 points a été adapté en 4 points, par élimination de la cinquième catégorie, les embryons morts ou très dégénérés étant inclus dans la quatrième catégorie (23).

Tableau IV. Système de classification utilisé pour qualifier la qualité des embryons équins (d'après McKinnon et Squires, 188)

Grade 1	Excellente qualité	Embryon idéal, sphérique, avec des cellules de taille, couleur et structure uniformes
Grade 2	Bonne qualité	Défauts mineurs comme quelques blastomères détachés, une forme irrégulière ou un décollement trophoblastique
Grade 3	Qualité moyenne	Défauts avérés mais non sévères, avec présence de blastomères détachés, de cellules dégénérées ou d'un collapsus du blastocoele
Grade 4	Mauvaise qualité	Problèmes sévères, collapsus du blastocoele, nombreux blastomères détachés, cellules dégénérées mais apparence viable
Grade 5	Non fécondé ou mort	Ovocytes non fécondés ou embryons totalement dégénérés

Différentes études ont décrit l'évaluation morphologique des embryons comme une méthode objective non seulement pour témoigner de la **viabilité** d'un embryon mais aussi pour évaluer la **probabilité d'établissement d'une gestation** après transfert (76, 188, 266). Les résultats d'un programme commercial de transfert embryonnaire (188, 266) rapportent des taux de gestation de 78% à J15 et 70% à J50 lorsque les embryons transférés ont une qualité morphologique normale, c'est-à-dire de grade 1 ou 2. Les taux de gestation sont significativement plus faibles (17% à J15 et J50) lorsque les embryons ont une qualité morphologique de grade 3 ou plus. Les anomalies constatées sont essentiellement une rétraction du trophoblaste par rapport à la zone pellucide, un collapsus du blastocoele, des blastocystes sombres et de forme irrégulière, des blastomères détachés, des embryons irréguliers ou avec une masse cellulaire sombre. Carnevale *et al.* (76), en étudiant les taux de gestation et de mortalité embryonnaire précoce après transfert, rapportent également que l'aspect morphologique, le diamètre et le stade de développement de l'embryon sont des

facteurs qui affectent significativement les résultats. L'aspect morphologique semble même être le facteur le plus important. D'autre part, parmi les interruptions de gestation se produisant entre J12 et J50, la grande majorité a lieu plus précisément entre J17 et J25. Cet intervalle correspond au début de l'organogenèse, période pendant laquelle l'embryon subit de nombreux changements. Dans cette étude, Carnevale *et al.* (76) notent par ailleurs que les embryons porteurs d'anomalies morphologiques minimales (grade 2) donnent les mêmes taux de gestation à J12 que les embryons normaux (grade 1) mais qu'ils subissent par la suite davantage de mortalité. La morphologie embryonnaire serait donc un facteur important de succès d'une gestation et des **défauts morphologiques**, même mineurs, pourraient être associés à une **moindre viabilité embryonnaire**.

Cependant, Brinsko *et al.* (61) ne trouvent pas de différence de qualité morphologique entre des embryons de sept jours issus de mères jeunes ou âgées, ayant été cultivés pendant cinq jours avec des cellules épithéliales tubaires de juments jeunes. Il a pourtant été montré que les embryons issus de juments âgées ont moins de chance de subir un développement normal et donnent plus d'échecs de gestation. Bien que la qualité morphologique soit un critère très utilisé pour évaluer les chances de survie embryonnaires, **un embryon d'apparence normale pourrait ne pas toujours être compétent pour se développer normalement**. Chez l'homme, une étude a ainsi montré que près de 72 % des embryons d'apparence normale, obtenus par fécondation *in vitro* (FIV), présentaient des anomalies chromosomiques numériques (in 61).

Les cellules du **disque embryonnaire** peuvent aussi présenter des anomalies. Plusieurs études rapportent un **aspect échographique anormalement sombre** de cette masse cellulaire associé à un défaut de développement de la vésicule embryonnaire et de l'embryon proprement dit, puis une disparition de cet embryon et enfin de la vésicule (120, 188). Cependant, dans ces études, les embryons étaient issus ou soumis à des procédures artificielles (FIV, transfert ou réfrigération) qui auraient pu jouer un rôle dans l'apparition de défauts du disque embryonnaire. D'autre part, il est difficile de conclure avec certitude que ces pertes embryonnaires sont dues à des défauts primaires de l'embryon et non à des effets néfastes de l'environnement tubaire ou utérin.

D'après les résultats de McKinnon *et al.* (188) basés sur deux années de transfert embryonnaire, la **majorité des embryons** recueillis (96%) est considérée comme normale, c'est-à-dire de **grade morphologique 1 ou 2**. Les défauts morphologiques ne pourraient donc expliquer qu'une minorité des cas de mortalité embryonnaire.

Parfois, le développement n'aboutit même pas à la formation d'un embryon propre. Ce **défaut de développement embryonnaire**, malgré la formation d'une structure apparemment proche d'une vésicule trophoblastique normale, a été rapportée de façon anecdotique chez la jument (39, 131) mais l'incidence de cette anomalie n'a été décrite pour la première fois qu'en 1998 par Vanderwall *et al.* (267). Dans cette étude, les juments étaient échographiées au moins deux fois au cours des premières semaines de gestation, entre J12 et J18 puis entre J25 et J40. Le développement embryonnaire était considéré comme normal lorsque un embryon propre avec un battement cardiaque pouvait être détecté lors d'échographies pratiquées entre J25 et J40, et comme **anormal** lorsque la vésicule ne contenait **pas d'embryon entre J25 et J30**. Sur 159 juments, sept (soit 4,4 %) ont développé une gestation anormale caractérisée par l'absence de développement d'un embryon propre. Trois de ces gestations ont été éliminées spontanément avant J52 et les quatre autres ont été réduites manuellement. L'âge et la race de la mère, ainsi que le type de semence utilisée (fraîche, réfrigérée ou congelée), n'avaient pas d'influence sur l'incidence de l'anomalie. En revanche, l'anomalie de développement embryonnaire était souvent associée un défaut de croissance de la vésicule : parmi les sept juments concernées, cinq (soit 71,4 %) avaient eu un ou plusieurs examen(s) échographique(s) révélant une vésicule **sous-dimensionnée**, contre deux seulement parmi 147 juments ayant développé une gestation normale (soit 1,4 %). Selon Vanderwall *et al.* (267), il est probable que cette anomalie de développement résulte d'un défaut du groupe cellulaire qui est à l'origine de l'embryon propre (« inner cell mass »). Dans cette étude, il n'avait toutefois pas pu être mis en évidence de facteurs ayant pu causer des dommages à ces cellules pré-embryonnaires.

En médecine humaine, deux anomalies semblables du développement embryonnaire sont connues :

□ les premières, appelées **môles hydatiformes**, sont le résultat d'une gestation aberrante au cours de laquelle les annexes placentaires se développent correctement avec cependant peu ou pas de formation de l'embryon propre. Ces môles sont généralement avortées très tôt au cours de la gestation (112) mais elles peuvent parfois évoluer en choriocarcinome, susceptible de donner des métastases et d'entraîner le décès de la patiente. Le caryotype des cellules de ces môles est toujours diploïde, 46XX, mais les chromosomes sont tous **d'origine paternelle** (112). Ces môles hydatiformes seraient donc le résultat soit de la **fécondation d'un ovocyte anucléé** par un spermatozoïde 23X dont les chromosomes se dédoubleraient ensuite par mitose (fécondation **monospermique**), soit de la fécondation par deux spermatozoïdes 23X d'un ovocyte qui perdrait ensuite son propre nucleus (fécondation **dispermique**) (112). Il a

été démontré par ailleurs qu'un gène maternel défectueux, situé sur le chromosome 19, est responsable de gestations molaires récurrentes dans certaines familles (200).

□ les secondes, appelées **môles embryonnées** ou tératomes ovariens, correspondent à l'inverse au développement désorganisé de tissu embryonnaire sans développement des annexes placentaires. Dans ce cas, l'analyse du caryotype montre que le tératome est diploïde (systématiquement 46XX) et que tous les chromosomes sont **d'origine maternelle**. Ces tératome dériveraient donc **d'ovocytes non fécondés**.

Des expériences de transplantations de pronuclei chez des embryons de souris ont donné des résultats similaires à ce qui est connu chez l'homme : lorsque le pronucleus femelle d'un zygote est remplacé par un pronucleus mâle, le zygote résultant, composé uniquement de chromosomes paternels, montre un bon développement placentaire mais un développement embryonnaire très réduit. L'échange réciproque donne un zygote uniquement composé de chromosomes maternels, dont le développement embryonnaire est correct mais le développement placentaire est quasi-absent (in 112).

Il serait intéressant d'étudier le caryotype des môles hydatiformes qui sont parfois observées chez la jument, afin de déterminer si les mécanismes mis en jeu sont les mêmes.

III-4/ Asynchronie entre l'utérus et l'embryon

Au cours des premières semaines de gestation, les différentes productions hormonales associées à la formation du corps jaune et aux synthèses embryonnaires, entraînent des sécrétions endométriales dans la lumière utérine. L'embryon, en réponse à ces sécrétions utérines, se développe et grandit. Lorsque l'utérus et l'embryon ne sont pas au même stade de développement, il peut se produire des pertes embryonnaires liées à cette désynchronisation, du fait d'un déséquilibre entre la production utérine et les besoins embryonnaires (220).

Afin de déterminer les facteurs nécessaires à l'établissement et au maintien de la gestation chez des juments ovariectomisées, Hinrichs et Kenney (142) ont réalisé une série d'expériences. La première a été conduite afin de savoir si la progestérone seule pouvait suffire à préparer ces juments ovariectomisées à établir et maintenir une gestation après un transfert d'embryon. Les juments ont reçu quotidiennement de la progestérone à partir du cinquième jour précédant le transfert d'un embryon de sept ou huit jours. Trois des quatre juments se sont révélées gravides, démontrant que **la progestérone seule suffisait à préparer l'environnement maternel**. La seconde expérience avait pour but de déterminer si le moment de l'administration de progestérone influait sur le taux de gestation de ces receveuses

ovariectomisées. En effet, lorsque des receveuses non ovariectomisées sont utilisées dans un programme de transfert, les taux de gestation sont meilleurs si la receveuse a ovulé entre un jour avant et deux jours après la donneuse (106, 247). Les taux de gestation après transfert ont donc été comparés entre les receveuses ovariectomisées ayant débuté le traitement progestatif de façon synchrone avec la donneuse (soit deux jours après l'ovulation de la donneuse) ou asynchrone (soit au minimum quatre jours avant l'ovulation de la donneuse). Les résultats ont montré une **différence significative entre les taux de gestation à J18 des juments synchrones (6/8) et des juments asynchrones (1/12)**. D'autre part, chez quatre juments du groupe des receveuses asynchrones, des vésicules embryonnaires ont pu être détectées à J14 mais ont été perdues ou ont dégénéré avant J18, tandis que dans l'autre groupe le développement de toutes les vésicules s'est avéré normal jusqu'à J18. Pour obtenir les meilleurs taux de gestation il semble donc que le traitement progestatif des juments receveuses ovariectomisées doive être commencé de façon synchrone avec l'ovulation des donneuses.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce besoin de synchronisation. Premièrement, l'embryon doit avoir la capacité de prévenir la lutéolyse vers J15, au moment de la reconnaissance maternelle de la gestation. Lorsque la receveuse a ovulé bien avant la donneuse, il se peut que l'embryon soit encore trop **immature** pour produire le signal qui bloque la lutéolyse au moment où la receveuse se trouve à J15. Deuxièmement, un facteur important de l'environnement maternel est représenté par les **protéines utérines**, dont certaines semblent n'être produites qu'à des stades spécifiques. Il se peut donc que des protéines sécrétées à un moment donné, correspondant à « l'âge post-ovulatoire » de l'utérus, ne soient adaptées qu'aux besoins d'un embryon de même âge et pas aux besoins d'un embryon plus jeune. Cependant, dans l'étude de Hinrichs et Kenney (142), le problème de la lutéolyse n'existe pas puisque les juments sont ovariectomisées et reçoivent un traitement progestatif. Les différences de taux de gestation obtenues reflèteraient donc davantage la **nécessité d'une synchronisation entre « l'âge » de l'utérus et l'âge de l'embryon** pour que celui-ci puisse survivre. Toutefois, dans cette étude, la sensibilité aux infections utérines chez les receveuses placées sous un traitement progestatif long, c'est-à-dire les receveuses non synchrones, pourrait avoir faussé les taux de gestation obtenus en créant un environnement défavorable au développement embryonnaire.

Plus récemment, en 2000, Carnevale *et al.* (76) ont mis en évidence que le taux de mortalité embryonnaire après transfert était davantage affecté par le jour d'ovulation de la receveuse que par la synchronisation donneuse/receveuse. En effet, dans cette étude, le jour

d'ovulation de la donneuse n'était pas toujours connu et le transfert avait lieu entre cinq et neuf jours après l'ovulation des receveuses, sans relation avec l'âge de l'embryon. Les taux de pertes embryonnaires se révélaient alors significativement plus élevées pour les embryons d'âge inconnu transférés sept ou neuf jours après l'ovulation de la receveuse que cinq ou six jours après. Les receveuses utilisées plus tôt dans leur cycle subiraient donc moins de pertes embryonnaires. Il est possible, lorsque les receveuses sont utilisées plus tôt, que la reconnaissance maternelle de la gestation soit plus efficace. En effet, un **début de reconnaissance de la gestation chez la jument avant J7** pourrait affecter précocement la production lutéale de progestérone et la qualité de l'environnement utérin.

IV/ ANOMALIES DE PLACE ET D'ORIENTATION

IV-1/ Anomalies de place

Classiquement, après sa phase de mobilité, la vésicule embryonnaire s'immobilise à la base d'une des deux cornes utérines puis s'y fixe définitivement avec la mise en place de la placentation. Cependant, parfois, l'immobilisation puis la fixation de la vésicule ont lieu **dans le corps utérin** ce qui rend le conceptus difficile à palper et même à mettre en évidence à l'échographie si l'opérateur n'examine que les cornes. L'étiologie de ces gestations dans le corps utérin n'est pas connue, elles ne sont pas fréquentes et elles semblent échouer dans la plupart des cas (115, 206). Cependant, elles donneraient essentiellement lieu à des pertes tardives de gestation ou des naissances prématurées entre sept et dix mois, mais peu de pertes précoces (115, 282). Une autre anomalie de place a été observée lors d'immobilisation puis de fixation de vésicules embryonnaires **dans la portion crâniale de la corne**. Là encore, il est peu probable que ces gestations, très rares, puissent être poursuivies normalement mais la mort fœtale surviendrait également de façon tardive (206).

IV-2/ Anomalies d'orientation

Normalement, l'embryon est d'abord visible dans la partie ventrale de la vésicule puis il devient central vers J30 et atteint le bord dorsal entre J35 et J40. Parfois, certainement dans moins de 1% des cas, **l'embryon se développe à partir d'une position anormale,**

notamment la partie dorsale de la vésicule. Dans ce cas, l'embryon est obligé de migrer ventralement au cours de son développement et il apparaît sur le plancher de la vésicule entre J35 et J40 au lieu d'être appendu au plafond. De la même manière, quelques embryons semblent pouvoir se développer à partir de différentes positions intermédiaires entre le plancher et le plafond de la vésicule (206).

Plusieurs cas d'anomalies d'orientation ont été rapportés dans la littérature (119). Cinq d'entre eux étaient associés à une réduction embryonnaire naturelle dans le cas de jumeaux fixés unilatéralement. La vésicule embryonnaire restante avait alors une apparence normale mais était positionnée de telle sorte que le cordon ombilical s'attachait dans la partie ventrale de la vésicule et non dans sa partie dorsale. **La présence de deux vésicules jumelles peut donc interférer avec les mécanismes d'orientation embryonnaire.** Chez une sixième jument, l'anomalie d'orientation semblait associée à un défaut de tonicité utérine et une élongation de la vésicule embryonnaire (119).

Cependant, s'il est suspecté que ces gestations « renversées » peuvent provoquer des cas de mortalité embryonnaire ou fœtale, aucune étude n'a encore pu le démontrer (206).

V/ GEMELLITE

V-1/ Incidence

Dans une étude de 1993 (138) sur les facteurs influençant la mortalité embryonnaire et fœtale dans un élevage de pur-sang, il apparaît que la gémellité joue un rôle significatif sur les pertes entre 13-15 jours et 4-5 mois de gestation. De même, Giles *et al.* (115), dans une étude rétrospective sur plus de 3500 cas d'avortements, de prématurité et de mortalité périnatale, rapportent que plus de 6% des juments ont avorté à la suite de la présence de jumeaux. Une autre étude menée en Grande-Bretagne (194) attribue **20 à 30% des avortements non infectieux** de la jument à une gestation gémellaire, ce qui en fait **la cause non infectieuse la plus fréquente**. Enfin, Merkt et Jöchle (193), en étudiant près de 28000 gestations chez des juments pur-sang allemandes entre 1967 et 1992, recensent 6,5% d'avortements dont 38,4% sont dus à une gémellité. Cependant, la proportion de gestations gémellaires responsables d'avortement diminue depuis quelques années avec la progression des techniques de détection précoce (en particulier l'échographie) et de gestion de ces gestations.

V-2/ Mécanismes d'apparition

Chez la jument, les gestations gémellaires sont le plus souvent secondaires à la fécondation d'**ovocytes différents**. En effet la capsule, qui entoure le blastocyste quelques heures après son entrée dans l'utérus, empêcherait la segmentation d'un même embryon en deux jumeaux monozygotes (67). Ce sont donc essentiellement les **ovulations multiples** qui donnent lieu aux gestations gémellaires. Dans une étude portant sur 41 gestations gémellaires diagnostiquées entre J11 et J15, des ovulations doubles avaient été détectées chez 93% des juments et la présence de deux corps jaunes avait pu être mise en évidence chez les juments restantes le jour de la détection des jumeaux, suggérant des erreurs lors de la détection de doubles ovulations (120). De même, dans l'étude d'Estrade (110), le taux de gestations gémellaires dans un lot de juments à activité folliculaire multiple était de 18 à 29 %, contre 5 à 8 % seulement dans l'effectif global des juments. Ces ovulations multiples peuvent survenir au cours de l'œstrus, lorsque deux (rarement trois) follicules dominants pré-ovulatoires, issus de la même vague de croissance folliculaire, se développent simultanément. Les ovulations de ces différents follicules peuvent se produire de façon rapprochée (dans un intervalle de 24 heures), on parle alors d'**ovulations synchrones**, ou de façon décalée (lorsqu'elles sont séparées de plus de 24 heures), on parle alors d'**ovulations asynchrones**. La jument peut également ovuler pendant l'œstrus puis plus tard, en début de phase lutéale, lorsque deux vagues de croissance folliculaire successives se mettent en place. Un ovocyte issu d'une seconde ovulation, qu'elle soit synchrone ou asynchrone, peut généralement être fécondé puisque la durée de vie du sperme dans les trompes utérines est de plusieurs jours. Deux ovulations décalées de quelques jours peuvent alors être à l'origine de deux jumeaux d'âges différents et donc de taille différentes. L'incidence des ovulations doubles et des gestations gémellaires semble soumise à un facteur de variation individuelle important et paraît augmenter chez les juments âgées de 11 à 17 ans environ (64, 110, 263). Il est également souvent admis que les ovulations multiples et la gémellité sont plus fréquentes dans les races de pur-sang que chez les poneys (110, 120) et plus rares chez les juments suitées et les juments en post-partum (110, 182, 263). En moyenne, les ovulations doubles surviendraient une fois pour trois à cinq ovulations et la moitié de ces ovulations doubles produirait des gestations gémellaires (120, 207, 259). Dans une étude de Vagner (263) portant sur le suivi de près de 500 cycles, environ 30 % présentaient des ovulations multiples (dont 9 % d'entre elles étaient des ovulations triples).

V-3/ Devenir des gestations gémellaires

De nombreux auteurs ont rapporté que les juments saillies sur des cycles à ovulations multiples présentent rarement de gestations gémellaires. Ainsi Woods et Ginther, en 1983 (288), prélèvent des embryons à J7 ou J11 chez des juments ayant présenté des ovulations multiples et constatent que le nombre d'embryons recueillis par jument est de 2,9 à J7 et seulement 0,7 à J11. Chez des juments à ovulation unique, ils recueillent 0,7 embryon par jument, que ce soit à J7 ou à J11. Ils concluent donc qu'il existerait un mécanisme de **régulation naturelle du nombre d'embryons**, au moment où ceux-ci entrent dans l'utérus, entre sept et onze jours. De même, en étudiant 900 gestations où le taux d'ovulations doubles était de 34%, Newcombe (207) ne met en évidence que 16% de gestations gémellaires à J13-J14. Il apparaît donc qu'un nombre important de ces gestations évoluent soit vers la fécondation d'un seul ovocyte soit vers la **réduction spontanée d'un des deux jumeaux**.

Cependant, les avis sont contradictoires concernant la viabilité de ces embryons jumeaux lors des premières semaines de gestation. Selon Ginther (116), il n'y aurait pas davantage de réductions embryonnaires spontanées avant J16 lors de gestations gémellaires que lors de gestations simples. L'élimination d'un des deux jumeaux se produirait en fait **une fois les deux vésicules immobilisées à la base des cornes utérines, c'est-à-dire après 16 jours**. Deux éléments influenceraient alors la survenue d'une réduction spontanée : le lieu d'immobilisation des vésicules et leur éventuelle différence de taille. Lorsque l'immobilisation est **bilatérale** (ou bicornuale), c'est-à-dire que chaque vésicule s'immobilise à la base d'une corne différente, il n'y a **pas de réduction embryonnaire** (avant J40). En revanche, lors d'immobilisation **unilatérale** (60 à 65% des cas), à la base de la même corne utérine, une des deux vésicules embryonnaires **se résorberait dans près de 85% des cas** (116). D'autre part, lors d'immobilisation unilatérale, les chances de résorption d'une des deux vésicules sont plus grandes (proches de 100%) si leur diamètre est très différent (plus de 4 mm d'écart à J16), tandis qu'elles sont d'environ 70-75% dans le cas contraire (239).

La résorption d'une des deux vésicules embryonnaires se produit dans **60% des cas entre J16 et J20** et dans 15% des cas entre J30 et J40. Il semble par ailleurs que la résorption, si elle a lieu, survienne essentiellement après 20 jours dans le cas de vésicules accolées dans la même corne et de taille comparable. Plus la différence de taille augmente, plus la résorption semble se produire tôt au cours de la gestation (116). Le mécanisme associé à ces résorptions n'est pas exactement connu mais Ginther a proposé une théorie selon laquelle **l'accolement des vésicules jumelles perturberait leur orientation**. Ainsi, lorsqu'un des deux pôles

embryonnaires se retrouve en contact avec l'autre vésicule et non avec la paroi utérine, le **défaut d'échanges avec la mère** pourrait entraîner sa dégénérescence (121). De plus, une orientation correcte des deux pôles embryonnaires serait plus fréquente lorsque les deux vésicules sont de taille comparable (116).

Lorsque la gestation se poursuit **après 40 jours**, en particulier dans le cas des gestations bilatérales, plusieurs issues sont possibles : soit un **avortement des deux fœtus**, soit la **résorption ou la momification** d'un seul fœtus, soit enfin la **naissance de deux jumeaux à terme** (194). Ginther (116) a montré que la plupart des avortements de l'un ou des deux fœtus se produisent entre J40 et J90. L'arrêt de la gestation pourrait alors être dû à une insuffisance placentaire avec un défaut d'apport à l'un ou aux deux fœtus, ou à une sorte de rejet immunologique entre les fœtus (194).

BILAN

Les qualités intrinsèques de l'embryon, en particulier sa constitution génétique, ainsi que le bon déroulement de son développement dès la conception sont indispensables pour assurer l'établissement et le maintien de la gestation. Lorsque des anomalies surviennent, l'embryon ou le jeune fœtus sont le plus souvent éliminés de façon spontanée et rapide. Ainsi, il existe un mécanisme de régulation naturelle qui permet de conserver essentiellement les conceptus normaux. Ce phénomène expliquerait pourquoi la majeure partie des pertes embryonnaires et foetales se produit au cours des premières semaines de gestation.

Cependant, si les facteurs embryonnaires tiennent une place importante dans l'étiologie des interruptions de gestation, le rôle de la mère est lui aussi capital. En effet, l'embryon se développant en étroite relation avec son environnement maternel, tout dysfonctionnement de ce dernier peut menacer la survie embryonnaire et fœtale.

Première partie : Etiologie

Facteurs maternels

La mère représente l'environnement privilégié au sein duquel se déroulent tous les événements liés à la gestation, de la conception à la naissance du poulain. En effet, le développement embryonnaire s'établit dès les premières heures grâce à des échanges physiologiques étroits entre le milieu maternel et le conceptus. Tout au long de la gestation, la survie de l'embryon puis du fœtus dépendent de la capacité maternelle à assurer différentes fonctions de protection, de communication et de nutrition. C'est pourquoi, les anomalies de l'environnement maternel représentent une source importante et variée de causes de mortalité embryonnaire et fœtale précoce. Cependant, toute jument présentant des avortements à répétition n'est pas obligatoirement sujette à une anomalie particulière. En effet, deux facteurs peuvent expliquer qu'une jument perde ses gestations de façon consécutive, sur plusieurs années ou plusieurs cycles : soit l'existence d'une **affection chronique**, soit le fait du **hasard**. Par exemple, si dans un troupeau de juments la probabilité de mortalité embryonnaire ou fœtale précoce est de 20 % par an, le risque pour une jument de perdre sa gestation deux années de suite est de 4 %.

Nous envisagerons dans un premier temps le rôle des caractéristiques intrinsèques de la mère, puis les différentes anomalies du tractus génital et enfin les dysfonctionnements hormonaux et immunitaires.

I/ CARACTERISTIQUES DE LA MERE

I-1/ Age maternel

Contrairement à d'autres animaux d'élevage, la jument est facilement maintenue longtemps au sein d'un troupeau de reproducteurs. D'autre part, elle peut être mise à la reproduction tardivement, par exemple après une carrière sportive, il n'est ainsi pas exceptionnel de suivre des juments âgées de 20 ans ou plus. Selon une enquête menée en

Angleterre, Australie, Irlande et Etats-Unis (120), les juments de plus de 14 ans représentent 9 à 26% des troupeaux de reproductrices. La question du déclin de l'efficacité reproductive se pose donc davantage chez la jument âgée que dans d'autres espèces.

Une étude de 1985 (286) sur les pertes embryonnaires et fœtales jusqu'à J150 a montré que l'âge était un facteur statistiquement associé à ces pertes, avec un âge moyen de 8,4 ans pour les gestations maintenues et 10,1 ans pour les gestations perdues. De même, une étude portant sur des juments ayant avorté entre 13-15 jours et 38-45 jours de gestation, a montré que le facteur « âge » (juments âgées de 12 à 23 ans) était significativement associé à ces avortements (138). En 1992, Carnevale et Ginther (74) rapportent des taux de gestation à J12 significativement plus élevés (100 %) chez des ponettes jeunes, âgées de cinq à sept ans, que chez des ponettes de plus de 15 ans (32 %). De nombreuses autres études ont mis en évidence cette **diminution de fertilité chez la jument âgée**, caractérisée en particulier par une **augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale** (voir Tableau V). De plus, il semble que même lorsqu'ils sont détectés très tôt, dès J10-J12, les moindres taux de gestation chez les juments âgées sont dus à des pertes embryonnaires précoces plutôt qu'à des échecs de fécondation. En effet, différentes études ont utilisé la récolte d'ovocytes et de jeunes embryons deux ou quatre jours après l'ovulation pour évaluer les taux de fécondation et ont rapporté des taux similaires ou faiblement différents entre les juments âgées et les juments jeunes : 92 % et 91 % respectivement (25), 81 % et 96 % (26) ou encore 80 % et 100 % (61). Les **taux de fécondation estimés à J2 sont donc élevés**, que ce soit chez les juments jeunes (> 90 % en moyenne) ou âgées (environ 85 %). En revanche, les taux de récolte d'embryons entre J4 et J9 sont nettement plus faibles chez les juments âgées que chez les juments jeunes (26, 276, 289). Dans l'expérience de Ball *et al.* (26) par exemple, le taux à J4 est de 92 % chez des juments jeunes d'environ 6 ans contre 65 % chez des juments âgées d'environ 20 ans, ce qui suggère une quantité importante de **pertes embryonnaires pendant la première semaine de gestation chez les juments âgées**, avec en particulier une période critique entre J2 et J4. D'autres études (25, 26, 61) ont également rapporté que les taux de pertes embryonnaires entre J2-J4 et J14 seraient inférieurs à 10 % chez les juments jeunes alors qu'ils seraient de 60 à 70 % chez les juments âgées.

Comme nous l'avons vu précédemment, les anomalies de l'ovocyte et les défauts embryonnaires semblent être les facteurs majeurs impliqués dans la forte incidence de la mortalité embryonnaire chez la jument âgée. En transférant des embryons de quatre jours issus des trompes utérines de mères jeunes ($5,7 \pm 0,3$ ans) et âgées ($19,4 \pm 1,0$ ans) dans l'utérus de juments receveuses saines (d'après les résultats d'examen cytologiques utérins et

de biopsies utérines), Ball *et al.* (26) constatent que le taux de survie à J14 des embryons issus de mères jeunes est significativement plus élevé (52 %) que celui des embryons issus de juments âgées (23 %). L'environnement utérin des juments receveuses étant considéré comme sain, il apparaît que ce sont soit les **défauts inhérents des embryons**, soit **l'environnement tubaire**, qui sont à l'origine de la moindre viabilité des embryons issus de donneuse âgées. Par ailleurs, dans une étude de Waelchi (cité in 73), dans laquelle toutes les juments mises à la reproduction avaient été reconnues porteuses des mêmes anomalies histologiques de l'endomètre, la fertilité était réduite chez les juments âgées (≥ 12 ans) par rapport aux juments plus jeunes (< 11 ans), suggérant que **la diminution de fertilité des juments âgées n'était pas liée aux anomalies utérines**.

En 1993, Carnevale *et al.* (75) ont mené plusieurs expériences dans le but de déterminer si le déclin de fertilité des juments âgées se jouait avant ou après l'entrée de l'embryon dans l'utérus. Dans la première, des embryons étaient récoltés 24 à 48 heures après l'ovulation (J1,5). Il apparaissait que les embryons issus des juments âgées (> 20 ans) avaient un aspect morphologique plus altéré ; de plus, davantage de zygotes issus des juments âgées étaient non segmentés par rapport à ceux issus des juments jeunes (45 % de zygotes segmentés¹ chez les juments âgées contre 88 % chez les juments de 2 à 9 ans). La présence de ces zygotes non segmentés (une seule cellule) pouvait être liée à une absence de fécondation ou un retard de développement. En effet, un ovocyte fécondé subit normalement sa première division dans les 24 heures suivant la fécondation (44). Dans la seconde expérience, les taux de gestation et la qualité embryonnaire étaient évalués à J3 et à J11 chez des juments jeunes (2-9 ans) et âgées (≥ 20 ans). A J3, tous les zygotes récoltés, qu'ils soient issus de juments jeunes ou âgées, étaient segmentés (\geq deux cellules). Il est donc probable que les zygotes non segmentés à J1,5 dans l'expérience 1 soient le résultat d'un retard de développement et non d'une absence de fécondation. Cependant, le taux de gestation, le taux de clivage et la qualité morphologique des embryons étaient moindres chez les juments âgées. A J11, le taux de gestation et le diamètre embryonnaire étaient plus faibles chez les juments âgées mais dans chaque lot le taux de gestation était statistiquement similaire à J3 et J11. Ces résultats indiquent que **la différence de taux de gestation entre les juments jeunes et âgées se joue très tôt, avant l'entrée de l'embryon dans l'utérus**. D'autre part, les résultats démontrent un **retard de développement** et une **moins bonne qualité** des embryons issus des juments

¹ dans cette étude, un zygote était considéré comme segmenté s'il était constitué de 2 cellules ou plus

âgées dès 24-48 heures post-ovulation, ce qui est en faveur de défauts de l'ovocyte ou du jeune embryon, ou encore d'anomalies dans les interactions précoces entre l'oviducte et le produit de conception.

Tableau V. Age maternel et incidence des pertes de gestation chez la jument (d'après Ball, 22)

Auteurs	Sujet de l'étude	Age des juments	Pourcentage de pertes
Bain, 1969 (17)	Pertes entre J20 et le terme	3-6 ans	15 %
		7-9 ans	19 %
		10-12 ans	22 %
		13-16 ans	21 %
		>16 ans	23 %
Platt, 1973 (219)	Pertes entre J42 et le terme	3-6 ans	7 %
		7-10 ans	11 %
		11-14 ans	11 %
		15-18 ans	15 %
		>18 ans	29 %
Badi <i>et al.</i> , 1981 (in 21)	Pertes entre J42 et le terme	2-4 ans	2 %
		5-7 ans	5 %
		8-10 ans	5 %
		11-13 ans	4 %
		14-16 ans	12 %
		>16ans	13 %
Chevalier et Palmer, 1984 (80)	Pertes embryonnaires entre J22 et J44 en moyenne	< 5 ans	5,3 %
		5-9 ans	2,3 %
		10ans	4,5 %
		11-14 ans	6,4 %
		> 15 ans	9,4 %
La Cour et Sprinkle, 1985 (in 21)	Morts embryonnaires entre J17 et J40	<10 ans	6 %
		10-15 ans	5 %
		>15 ans	24 %
Woods, 1989 (283, 284)	Morts embryonnaires et foetales entre J14 et J56	2-5 ans	12 %
		6-9 ans	14 %
		10-13 ans	9 %
		14-17 ans	14 %
		18-21 ans	24 %
		>21 ans	33 %
Ball <i>et al.</i> , 1989 (26)	Pertes embryonnaires estimées entre J4 et J14	5,7 ± 0,3 ans	9 %
		19,4 ± 1,0 ans	62 %
Meyers <i>et al.</i> , 1991 (195)	Pertes embryonnaires entre J12 et J40	2-6 ans	2,5 %
		7-11 ans	10,0 %
		≥ 12 ans	6,9 %
Carnevale et Ginther, 1992 (74)	Pertes embryonnaires entre J12 et J39	5-7 ans	11 %
		≥ 15 ans	62 %

Brinsko et al. (60, 61) ont testé l'hypothèse selon laquelle l'initiation de la transcription embryonnaire, qui détermine le début de l'activation du génome embryonnaire, pourrait être un événement critique à l'origine de pertes embryonnaires précoces chez les juments âgées. L'activation du génome embryonnaire dans l'espèce équine semble débiter entre les stades quatre- et huit-cellules (60, 134). Or, en examinant le développement *in vitro* d'embryons de deux jours, issus de juments âgées subfertiles (17-24 ans, n = 16) ou jeunes et fertiles (2-7 ans, n = 19) et mis en culture avec des cellules épithéliales d'oviductes, Brinsko et al. (61) ont mis en évidence que le développement embryonnaire jusqu'au stade blastocyste était similaire dans les deux groupes. Il semblerait donc que la forte incidence de la mortalité embryonnaire précoce chez la jument âgée ne soit liée ni à un défaut de mise en place de la transcription embryonnaire, ni à l'incapacité de l'embryon à atteindre le stade blastocyste. Les embryons issus des juments âgées, comme nous l'avons vu précédemment, possédaient toutefois moins de blastomères, avaient un diamètre moyen plus petit et une qualité morphologique plus faible à J7. Là encore, les conclusions de l'étude suggèrent que **la mortalité embryonnaire chez ces juments âgées** serait due soit à des **défauts inhérents de l'embryon**, soit à des **conditions environnementales défavorables dans l'oviducte**.

Bien que Henry et Vandeplassche (in 26) aient rapporté une plus forte incidence des anomalies histopathologiques des trompes utérines chez les juments âgées, la relation avec la mortalité embryonnaire n'a pas encore pu être établie.

De la même manière, Carnevale et Ginther (74) ont montré qu'il existe une diminution des qualités utérines nécessaires à l'établissement et au maintien d'une gestation chez la jument âgée. Ainsi la **contractilité** et la **tonicité** utérines sont plus faibles et le **jour d'immobilisation** de la vésicule embryonnaire plus tardif chez la jument âgée (plus de 15 ans) que chez la jument jeune (5-7 ans). Les **modifications pathologiques de l'endomètre** (infiltration inflammatoire, fibrose, raréfaction des glandes endométriales) et la présence de collections liquidiennes intra-utérines sont également plus importantes chez la jument âgée. Parallèlement, la même étude met en évidence des pertes embryonnaires plus fréquentes chez la jument âgée (voir Tableau V). Si les anomalies de l'ovocyte et de l'embryon apparaissent comme les facteurs majeurs impliqués dans la forte incidence de la mortalité embryonnaire chez la jument âgée, les effets de l'environnement tubaire et utérin jouent donc également certainement un rôle favorisant.

I-2/ Race

En 1975, Irwin (149) rapporte près de deux fois plus d'avortements chez les juments pur-sang que chez les juments trotteuses. D'autres études (in 120) ont montré une meilleure efficacité reproductive dans les élevages de quarter-horse, avec par exemple des taux de gestation plus élevés par cycle ou par saison, comparés à ceux d'élevages de pur-sang. Cependant, ces différences sont plus probablement liées à un environnement et des techniques de conduite d'élevage variables selon les haras, plutôt qu'à de réelles différences entre les races.

Certaines études menées à ce sujet (79, 285) n'ont d'ailleurs pas mis en évidence de différence attribuable à la race. Dans une étude de terrain menée entre 1980 et 1987 (79), les taux de résorption embryonnaire, définie comme l'interruption de la gestation entre deux diagnostics de gestation précoces (réalisés en moyenne à 22 puis 44 jours post-saillie), et les taux d'avortement, défini comme l'interruption de la gestation entre un dernier diagnostic positif et le terme, ont été rapportés pour différentes races : pur-sang (7,2 % et 9,1 %, respectivement), trotteur français (5,2 % et 7,2 %), selle français/anglo-arabe/origine inconnue (5,9 % et 8,2 %), trait (5,7 % et 6,8 %) et poney (1,8 % et 2,1 %). Ces résultats ne montrent **pas d'influence significative de la race** sur les pertes embryonnaires ou fœtales. Dans une autre étude de Woods *et al.* (285), portant sur des juments trotteur et des juments pur-sang, les taux de pertes embryonnaires et fœtales entre J0 et J150 étaient également similaires (autour de 11 %).

I-3/ Statut physiologique

I-3-1/ Puberté et immaturité saisonnière

Mitchell et Allen (197) ont étudié les performances de 137 juments yearlings, âgées de 11 à 16 mois, mises en pâture par petits groupes en présence d'étalons, entre les mois de juin et d'août. Le premier diagnostic à 30 jours donnait un taux de 69 % de juments gravides mais 46 % de ces juments avaient avorté à J160, contre 5 à 15 % seulement d'avortement chez des juments sexuellement matures au moment de la saillie. L'analyse de 21 des avortons issus des juments yearlings ne révélait la présence d'aucun agent infectieux. Mitchell et Allen ont donc émis l'hypothèse que la forte incidence de la mortalité embryonnaire et fœtale chez les juments justes pubères pouvait être liée, entre autres causes, à une **immaturité du système reproducteur**.

Selon Camillo *et al.* (69), les pouliches nées pendant l'hiver ou le printemps (de janvier à mai) atteignent leur puberté, définie par la première ovulation, en moyenne à 396 jours (soit environ 13 mois), avec des extrêmes de **11 à 16 mois**. Ces yearlings peuvent donc avoir une saison ovulatoire normale dès l'âge de un an et elles présentent en moyenne huit cycles avant l'anœstrus saisonnier. Cependant, les juments sont rarement mises à la reproduction avant l'âge de trois ans, afin de les laisser achever leur développement corporel et parfois de mener une carrière sportive.

Camillo *et al.* (70) se sont récemment intéressés au taux de récoltes embryonnaires à J7-J8 chez des pouliches de deux ans (24 à 28 mois), comparé à celui de juments matures (4 à 12 ans), afin de déterminer une possible utilisation de ces pouliches comme donneuses d'embryons. Ils ne trouvent aucune différence entre le taux de récolte (environ 85 %) et la qualité embryonnaire des deux groupes, ni entre les taux de gestation à J30 des juments receveuses âgées de deux à trois ans. Ces mêmes auteurs ont renouvelé l'expérience en comparant le taux de récolte et la qualité embryonnaires à J7-J8 entre des pouliches de un et deux ans (69). Les résultats ne montrent **pas de différence significative** entre les taux de récolte des deux groupes de juments et la morphologie de tous les embryons apparaît normale. Il semble donc qu'à un an comme à deux ans, la jeune pouliche soit capable d'être fécondée et de permettre un développement embryonnaire normal jusqu'à J7-J8.

Kenney (158) a étudié l'endomètre par histologie chez des pouliches juste pubères et le qualifie d'**hypoplasique**, ce qui constitue une hypothèse pour expliquer cette mortalité importante chez des juments néanmoins aptes à la fécondation et au transport tubaire. Même s'il est rare dans l'élevage de chevaux de faire saillir des juments aussi jeunes, il existe des cas d'**accouplements accidentels** et il sera donc indiqué de séparer les poulains mâles et femelles au moment de l'apparition des comportements sexuels.

D'autre part, certaines juments matures et cyclées peuvent présenter une diminution de fertilité en **début de saison de monte** (264). D'après Kenney (158) l'endomètre est alors atrophique, comme celui des juments en anœstrus saisonnier, malgré un fonctionnement normal des ovaires. Selon cet auteur, la plupart de ces femelles pourraient être fécondées mais elles présenteraient des résorptions embryonnaires précoces liées au développement insuffisant de leur utérus.

I-3-2/ Reproduction en post-partum

La jument est une espèce qui ne présente pas d'anœstrus post-partum : 91 % des parts sont suivis d'une **chaleur de poulinage**, qui apparaît en moyenne 8,5 jours après la mise bas

(avec des extrêmes de 5 à 12 jours) et qui dure en moyenne 4,2 jours (2 à 7 jours) (107), l'ovulation se situant à la fin de l'œstrus, en moyenne 10 jours après la mise bas (177, 181). La durée de la gestation étant d'environ 11 mois chez la jument, les éleveurs sont souvent tentés d'utiliser cette première chaleur afin de maintenir un rythme d'un poulain par an. D'autant plus que ce premier œstrus post-partum peut être suivi par un interœstrus assez long avant les chaleurs suivantes.

Plusieurs études indiquent que la fertilité des juments mises à la reproduction dès les premières chaleurs post-partum (dites aussi « chaleurs de lait ») est diminuée par rapport à la fertilité des œstrus suivants. Dans six des neuf études reprises par Ginther (120), les taux de gestation étaient significativement plus faibles chez les juments saillies à la chaleur de poulinage qu'aux chaleurs suivantes, avec une différence de 11 à 34 %. Merkt et Günzel (192), par exemple, rapportent des pertes entre 18-30 jours et trois mois de gestation de 27 % chez les juments saillies à la chaleur de poulinage contre 14 % chez les juments saillies plus tard. Cependant, dans l'étude de Loy (177), l'avantage est parfois aux juments saillies lors des chaleurs de lait (jusqu'à 10,3 % de gestations en plus), parfois aux juments saillies plus tard (jusqu'à 28,3 % de gestations en plus), selon les élevages étudiés. De même, Chevalier et Palmer (81) trouvent un taux de perte entre 22 et 44 jours de gestation similaire chez les juments saillies ou non sur les chaleurs de lait (environ 5 à 7 %). Il apparaît donc que des facteurs externes liés à la gestion des juments influencent certainement ces résultats, expliquant les **variations entre les études**, et que ces derniers doivent être interprétés avec prudence.

La différence de fertilité trouvée dans certaines études semble essentiellement due à de plus nombreuses pertes embryonnaires (21, 120, 192, 264). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette moindre efficacité : un **environnement utérin inadapté**, lié à une **involution utérine incomplète** ou une **endométrite post-partum persistante**, sont les deux explications principales. Ainsi Villahoz (273) et McKinnon *et al.* (190) ont montré que l'incidence de la mortalité embryonnaire est plus élevée chez les juments saillies aux chaleurs de lait lorsqu'il existe des signes échographiques ou cytologiques indicateurs d'endométrite, avec par exemple une accumulation liquidienne intra-utérine. Cependant, dans l'étude de Malschitzky *et al.* (179), la présence de liquide intra-utérin pendant la chaleur de poulinage n'affecte pas le taux de gestation à J14 ni à J42, de même que les taux de gestation semblent similaires entre les juments ayant conçu aux chaleurs de lait ou aux suivantes. Chevalier et Palmer (81) rapportent, par contre, des pertes plus importantes entre 44 jours et le terme chez des juments suitées saillies sur la chaleur de poulinage (12,5 % contre 7,6 % lors d'une saillie

plus tardive), suggérant que les conséquences se porteraient davantage sur les pertes fœtales qu'embryonnaires. Là encore, les résultats sont **contradictaires** entre les différentes études et il est difficile de conclure avec certitude sur les conséquences d'une accumulation liquidienne lors du premier œstrus post-partum.

Saltiel *et al.* (228), quant à eux, ont étudié les aspects physiologiques et cytologiques de l'involution utérine et ont mis en évidence que chez les juments ne concevant pas aux chaleurs de lait, la présence de nécrose cellulaire et d'érythrocytes était prolongée par rapport aux juments concevant au premier œstrus post-partum. De même, la flore bactérienne utérine et la proportion de lymphocytes étaient plus importantes. Ces résultats suggèrent qu'un défaut de conception ou une mortalité embryonnaire précoce liés aux chaleurs de lait pourraient être dus à une **involution utérine plus lente et/ou moins efficace** et à une **diminution des mécanismes de défense** contre les infections (228). Cependant, la même année, Koskinen et Katila (167) trouvent que le seul paramètre significativement différent entre des juments concevant aux chaleurs de lait ou aux suivantes est la quantité de neutrophiles dénombrée sur des biopsies utérines réalisées cinq jours après le part.

Différentes études (21, 48, 120, 177, 190) ont en fait permis d'émettre l'hypothèse suivante : l'incidence de la mortalité embryonnaire ou foetale consécutive à l'utilisation de la chaleur de lait serait dépendante de **l'intervalle entre le poulinage et la première ovulation** post-partum. Lorsque l'ovulation se produit dans les 10 à 12 jours suivant la mise bas, le taux de gestation obtenu est faible. De plus, dans ce cas, il est fréquent de mettre en évidence une accumulation liquidienne intra-utérine lors de la mise à la reproduction. A l'inverse, lorsque l'ovulation survient après 10-12 jours post-partum, les taux de gestation et de pertes embryonnaires sont comparables à ceux habituellement rencontrés au cours des œstrus suivants. Lorsque l'intervalle poulinage-ovulation est court, l'embryon risque en effet d'arriver à J6 dans un utérus non complètement involué et par conséquent inadapté au maintien de la gestation. De plus, lorsqu'elle est présente, l'accumulation liquidienne intra-utérine pourrait perturber la fécondation.

Enfin, chez les juments en post-partum, il semble que le **lieu d'immobilisation** du conceptus puisse également influencer sur la mortalité embryonnaire. Il a été montré qu'au cours des gestations obtenues sur les chaleurs de lait, la vésicule embryonnaire s'immobilise le plus souvent dans la corne qui ne portait pas la gestation précédente (5, 111). Ainsi, une étude de 1980 (111) a montré que dans plus de 85 % des cas, l'implantation d'une gestation obtenue sur les chaleurs de lait avait lieu dans la corne controlatérale à la gestation précédente. Lorsque la gestation s'établit du côté précédemment gravide, une plus grande quantité de

mortalités embryonnaires et fœtales précoces se produirait (21). Les raisons de ce phénomène ne sont pas exactement connues mais il existe des différences entre le **degré d'involution histologique** des deux cornes utérines à la suite d'une gestation, qui pourraient expliquer cette mortalité. Ginther (129) a montré qu'il n'existait en tout cas pas de différence, chez les juments en post-partum, entre le temps passé par la vésicule dans chaque corne pendant la phase de mobilité embryonnaire. La sélection de la corne dans laquelle a lieu la fixation ne dépend donc pas du temps qu'y a passé la vésicule avant J15. La fixation aurait lieu là où la **résistance intra-luminale** est la plus grande, ce qui semble être le cas pour la corne n'ayant pas porté la gestation précédente, qui a subi une hypertrophie moins importante.

I-3-3/ Fertilité après un part anormal

Steiger *et al.* (252) ont étudié les caractéristiques de l'involution endométriale après une mise bas normale ou anormale (naissance prématurée, dystocie, rétention placentaire). À la palpation, la diminution rapide de la taille de l'utérus, observée chez les juments dont le part s'est déroulé normalement, est retardée en cas de dystocie ou de non délivrance. Neuf jours après le part, une asymétrie des cornes utérines est également plus fréquemment observée chez les juments à dystocie ou à rétention placentaire. Trois à neuf jours après la dystocie, l'épithélium utérin, au niveau des microcaroncules, montre moins de signes de dégénérescence que lors de mise bas normale. En effet, l'involution des microcaroncules est normalement pratiquement complète neuf jours après la mise bas. D'autre part, l'**allongement du délai nécessaire à l'involution utérine**, à la suite d'un part anormal, est accompagné d'un retard de différenciation des glandes utérines. Ainsi, les sécrétions utérines risquent d'être insuffisantes ou inadaptées aux besoins de l'embryon en cas d'établissement rapide d'une nouvelle gestation.

Enfin, cette étude montre que les méthodes cliniques (palpation transrectale de l'utérus avec évaluation de la taille, de la symétrie, de la tonicité—) ne permettent pas de déterminer l'avancement réel de l'involution et que les **biopsies utérines** sont une aide supplémentaire précieuse pour évaluer l'état de l'endomètre. Ainsi, à la suite d'un part dystocique, elles pourraient être réalisées au moment de l'œstrus afin de corroborer l'évaluation clinique et d'estimer les chances d'obtenir une nouvelle gestation (252).

I-3-4/ Reproduction chez la jument suivie

Certains auteurs (192, 203) ont également rapporté, en dehors du cas particulier des chaleurs de lait, une plus grande incidence de la mortalité embryonnaire chez les juments

suitées, allaitantes, que chez les juments non suitées. Ainsi Merkt et Günzel (192) rapportent un taux de pertes embryonnaires et fœtales (entre J18-J30 et trois mois) d'environ 6 % chez les juments non suitées et 17 % chez les juments suitées. Cependant, ces observations sont **inconstantes** selon les études, peut-être du fait des nombreux facteurs externes qui peuvent influencer la fertilité des juments allaitantes, comme l'alimentation (139). Dans une étude rétrospective (17) portant sur plus de 2500 gestations chez des juments allaitantes ou non, l'incidence de la mortalité embryonnaire était similaire. Chevalier et Palmer (81) rapportent également des taux de pertes similaires (environ 6 %) entre 22 et 44 jours de gestation environ chez des juments suitée ou non.

II/ ANOMALIES DU TRACTUS GENITAL

II-1/ Anomalies des trompes utérines

Le rôle des trompes utérines dans le développement embryonnaire précoce est très important chez la jument. L'embryon y séjourne pendant environ six jours et y effectue une part non négligeable de son développement, jusqu'au stade morula ou jeune blastocyste. La durée du transport tubaire permet à l'embryon d'entrer dans un environnement utérin favorable, débarrassé des réactions inflammatoires physiologiques consécutives à la saillie ou à l'insémination. D'autre part, les cellules de l'oviducte synthétisent et sécrètent des protéines ; cette sécrétion est qualitativement et quantitativement variable selon l'imprégnation hormonale et donc le moment du cycle. Une étude de Brinsko *et al.* (62) sur la culture d'embryons équins *in vitro* a montré que ces embryons ne pouvaient se développer jusqu'au stade blastocyste qu'en présence de cellules épithéliales tubaires équines. Une autre étude de Rosati *et al.* (226) a montré que le développement embryonnaire *in vitro* jusqu'au stade deux- à six-cellules était possible sans culture de cellules ; cependant, les systèmes utilisant un milieu de culture cellulaire donnaient des résultats nettement supérieurs sur le développement *in vitro* des jeunes embryons équins. Enfin, Choi *et al.* (82) ont mis en évidence récemment que le développement embryonnaire *in vitro* jusqu'au stade blastocyste est possible **avec ou sans co-culture** de cellules épithéliales tubaires, bien que les résultats restent inférieurs au taux de développement obtenu *in vivo*. La poursuite des recherches sur la

culture embryonnaire *in vitro* devrait permettre de mieux identifier les facteurs essentiels au développement du jeune embryon équin.

Du fait de l'importance de l'environnement tubaire dans le développement embryonnaire précoce, les lésions des trompes utérines sont susceptibles de jouer un rôle critique dans l'incidence de la mortalité embryonnaire. De plus, les embryons ne sont pas encore recouverts par la capsule lors de leur séjour tubaire et pourraient être moins résistants aux effets de l'environnement (120). Une étude sur des cadavres de juments (229) a montré que **ces lésions augmentent avec l'âge des juments** et qu'il existe une corrélation positive entre la présence d'endométrite et de salpingite. D'autre part, dans la même étude (229), l'inflammation des trompes et en particulier de l'infundibulum, était plus fréquente que l'inflammation utérine. Cependant, il n'a pas été établi si ces endométrites étaient d'origine infectieuse ou non. L'oviducte, comme l'utérus, est en contact avec des antigènes (Ag) étrangers au cours de la reproduction, une hypothèse de réaction de type allergique a donc été avancée (157).

La relation entre les lésions des trompes utérines et la mortalité embryonnaire n'est pas établie avec certitude mais plusieurs études (in 120, 229) l'ont suggérée. Dans l'étude de Saltiel *et al.* (229), par exemple, l'incidence des lésions tubaires est beaucoup moins fréquente chez les juments gravides que chez les juments vides. Cependant, dans cette étude, ni l'âge des juments ni leur historique reproducteur n'ont été pris en compte et l'interprétation du rôle de ces lésions doit être prudente. Par ailleurs, il est possible que l'absence de gestation chez les juments porteuses de lésions tubaires soit avant tout liée à des échecs de fécondation, secondaires à une altération des gamètes par exemple. Plusieurs hypothèses pourraient néanmoins expliquer les conséquences des salpingites sur la mortalité embryonnaire (120) : 1. des **effets toxiques directs** du processus inflammatoire sur l'embryon, 2. une **accélération du transport** tubaire et donc une entrée prématurée de l'embryon dans l'utérus, 3. une perte de l'embryon dans l'abdomen à la suite d'une **perturbation du transport** (transport inversé).

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, une grande partie des pertes embryonnaires chez la jument âgée et/ou subfertile a lieu avant l'exposition à l'environnement utérin puisque dès J7 les taux de récolte sont diminués chez ces juments. Par ailleurs, plusieurs études (26, 61, 74, 195, 283, 289) ont montré que la **qualité morphologique**, le **taux de récolte** et les chances de **survie** étaient altérés chez les embryons récoltés dans l'oviducte de juments âgées et/ou subfertiles. Dans l'étude de Ball *et al.* (26), par exemple, des embryons de quatre jours issus de juments âgées subfertiles donnaient significativement moins de gestation à J14, après transfert dans des juments receveuses

normales, que des embryons issus de juments jeunes et fertiles. Cependant, les différentes études ne permettent pas de déterminer si ces pertes sont liées à des défauts embryonnaires ou à un environnement tubaire défavorable. Seule l'étude de Carnevale et Ginther (73), par la ponction folliculaire puis le transfert d'ovocytes issus de juments jeunes (6-10 ans) ou âgées (20-26 ans) dans l'oviducte de receveuses jeunes, a mis en évidence qu'un environnement tubaire et utérin jeune, supposé sain, n'éliminait pas la diminution de fertilité liée à l'âge. Ainsi, l'incidence de la mortalité embryonnaire précoce chez les juments âgées serait essentiellement gouvernée par les défauts inhérents de l'ovocyte et du jeune embryon.

Brinsko *et al.* (62) ont voulu comparer les **protéines synthétisées** par l'épithélium tubaire à partir de cellules épithéliales issues de juments jeunes et fertiles (âgées de 2 à 7 ans) ou vieilles et subfertiles (âgées de 17 à 24 ans et vides depuis au moins deux ans) et ont trouvé des **différences qualitatives et quantitatives** significatives entre les deux groupes. Selon ces auteurs, cette différence pourrait expliquer, au moins en partie, les variations du développement embryonnaire observées entre les juments jeunes fertiles et âgées subfertiles ainsi que la forte incidence de la mortalité embryonnaire observée avant J7 chez ces dernières : soit les polypeptides sécrétés chez les juments âgées subfertiles ne seraient pas suffisamment embryotrophes, soit à l'inverse certaines protéines pourraient être embryotoxiques, **perturbant** dans tous les cas le **développement précoce** du conceptus. Cependant, Carnevale *et al.* (75) en transférant des embryons de un à deux jours issus de juments jeunes (J) et âgées (A) dans les oviductes de juments âgées et jeunes (J→A, J→J, A→J, A→A) rapportent que le développement embryonnaire jusqu'à trois jours et demi est similaire entre les lots (qualité morphologique et nombre de cellules). L'interprétation de cette expérience est limitée par le petit nombre de cas (J→A : n = 6, J→J : n = 5, A→J : n = 5, A→A : n = 4) et la courte durée d'exposition à l'environnement tubaire (environ 48 heures), mais il semblerait là encore que l'oviducte des juments âgées n'ait pas d'influence négative majeure sur le développement embryonnaire entre 1,5 et 3,5 jours.

II-2/ Anomalies de l'utérus

II-2-1/ Les différentes affections utérines

Les endométrites de la jument peuvent être divisées en plusieurs catégories et nous envisagerons ici les suivantes : les infections utérines d'évolution aiguë, dont font partie les endométrites persistantes post-saillie, puis les endométrites dégénératives d'évolution

chronique. Les endométrites liées à une contamination par voie vénérienne seront traitées avec les facteurs externes.

II-2-1-a/ Lésions d'évolution aiguë

Les infections utérines sont essentiellement causées par *Streptococcus equi* var. *zooepidemicus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Pseudomonas aeruginosa* et résultent le plus souvent d'une contamination opportuniste de l'utérus par la flore fécale, urinaire ou génitale. **La vulve, l'anneau vestibulaire et le col utérin** sont en temps normal autant de barrières à ces contaminations, mais si l'une d'entre elles est incompetente, la jument peut être prédisposée aux infections utérines récurrentes ou chroniques. Une mauvaise conformation vulvaire, en particulier, est fréquemment associée à une contamination utérine (40, 218). De plus, l'utérus sous imprégnation progestative présente des moyens de défense réduits, ce qui favorise les infections, et pendant l'œstrus le relâchement de la vulve et du col facilitent le passage des germes.

Une endométrite transitoire physiologique se produit par ailleurs systématiquement **après la saillie ou l'insémination**, probablement en réponse au dépôt de spermatozoïdes (260). Normalement, cette réaction inflammatoire ne dure que quelques heures (< 72 heures), les mécanismes de phagocytose et surtout de vidange utérine permettant d'éliminer en quelques jours les débris et les contaminants présents dans l'utérus. Chez certaines juments, en particulier les juments âgées, subfertiles, des endométrites persistantes se développent à la suite de la saillie ou de l'insémination (101), car le mécanisme de vidange est déficient (260). Si l'embryon pénètre dans l'utérus avant que cette vidange soit terminée, il se trouve confronté à un environnement hostile, contenant des **produits inflammatoires embryotoxiques**, qui peut être incompatible avec sa survie et son développement.

II-2-1-b/ Lésions d'évolution chronique

Les juments présentant un système de défense utérin normal sont capables d'éliminer les contaminants bactériens ou fongiques en 36-48 heures et sont donc résistantes aux infections chroniques. Certaines juments au contraire, considérées comme « **sensibles** », ne parviennent pas à éliminer ces agents et sont donc prédisposées aux endométrites chroniques (15, 260).

Les infections utérines d'évolution chronique sont généralement associées à des lésions dégénératives chroniques (ou fibrose) de l'endomètre. Celles-ci peuvent résulter d'inflammations répétées de l'endomètre mais peuvent aussi apparaître chez des juments

âgées sans historique connu d'endométriite. La **fibrose** endométriale pourrait donc être un processus physiologique associé au vieillissement (260).

Les endométrites chroniques sont ainsi plus fréquentes chez les juments âgées et multipares, ce qui explique pourquoi les études concernant les conséquences des endométrites sur la fertilité sont souvent difficilement interprétables indépendamment de l'âge, et inversement. Kenney et Doig (158, 160) ont établi quatre catégories de juments selon l'interprétation de la biopsie utérine, l'étendue et la sévérité des lésions, ainsi que les commémoratifs, qu'ils ont associées au pourcentage de chances d'obtenir un poulain (voir Tableau VI). Il a été montré que le grade de sévérité de la biopsie augmente avec l'âge moyen des juments (120). Dans une étude portant sur 19 juments jeunes et 16 juments âgées, Brinsko *et al.* (61) ont ainsi mis en évidence que les juments âgées de 17 à 24 ans avaient des modifications histologiques endométriales plus sévères que les juments âgées de 2 à 7 ans : 14 % de juments âgées contre 0 % de jeunes étaient en catégorie III et 7 % de juments âgées contre 32 % de jeunes en catégorie I. Woods *et al.* (289) ont également montré que la présence d'infections utérines, ainsi que la sévérité cytologique des endométrites et la sévérité histologique des lésions dégénératives étaient corrélées à l'âge et au statut reproducteur (maiden, normale ou subfertile) des juments.

Tableau VI. Classement des juments suivant les résultats de l'examen histologique de la biopsie utérine (d'après Kenney et Doig, 160)

Catégorie	Chances d'obtenir un poulain	Commentaire
I	80-90 %	Absence de lésions significatives Fertilité normale
II A	50-80 %	Lésions discrètes Traitement raisonnable, peut revenir en catégorie I
II B	10-50 %	Lésions modérées Traitement conséquent, suivi rapproché, peut éventuellement revenir en catégorie II A
III	< 10 %	Lésions sévères Traitement lourd, peu de chances de réussite

II-2-2/ Conséquences des affections utérines

II-2-2-a/ Accumulation de liquide intra-utérin

Ginther *et al.* (131) ont mis en évidence dans un troupeau de reproductrices que les juments présentant un taux élevé de mortalité embryonnaire entre J11 et J15 (18 %) et celles montrant de petites accumulations liquidiennes utérines à l'échographie dans la seconde moitié du diœstrus, avaient les mêmes caractéristiques : une diminution du taux de gestation à J11, des concentrations de progestérone réduites à J7 et J11, un intervalle interovulatoire raccourci et une inflammation utérine (détectée par biopsie à J16). L'hypothèse formulée était alors que **la présence de liquide** représentait un **exsudat inflammatoire** et que les pertes embryonnaires étaient dues à une **lutéolyse induite** par le processus inflammatoire. D'autres études (in 120) ont confirmé l'association entre ces accumulations liquidiennes et l'incidence de la mortalité embryonnaire ou la subfertilité. Adams *et al.* (2) ont également montré que la détection échographique de liquide intra-utérin pendant le diœstrus était positivement corrélée avec la présence de lésions inflammatoires à l'examen histologique de l'endomètre et était donc un signe d'inflammation utérine.

La présence d'un exsudat inflammatoire pourrait constituer un **milieu dysgénésique** pour l'embryon. Ainsi, même en l'absence de lutéolyse utéro-induite, le développement de l'embryon ou du jeune fœtus pourrait être interrompu du fait de la présence de matériel inflammatoire embryo-toxique. Cependant, cette hypothèse n'est pas réellement démontrée.

II-2-2-b/ Lutéolyse utéro-induite

Dans les études de Adams *et al.* (2) et Ginther *et al.* (131), la présence d'une accumulation liquidienne et d'un grade élevé à l'examen de la biopsie utérine étaient associées à un intervalle interovulatoire plus court, des concentrations réduites de progestérone à J8 et J11, un taux de gestation plus faible à J11 et des pertes embryonnaires plus élevées avant J20. Ces différentes observations suggèrent que le processus inflammatoire serait responsable d'une **lutéolyse utéro-induite précoce**, comme en témoignent les diminutions des taux de progestérone, entraînant une réduction de l'intervalle interovulatoire ou la perte de l'embryon en cas de gestation. En effet, chez la jument non gravide, il a été montré que la synthèse et la sécrétion de PGF₂ α pouvait se produire en réponse à une inflammation utérine causée par une infection bactérienne, l'infusion intra-utérine de produits irritants, une biopsie ou encore des manipulations physiques cervico-utérines. Chez la jument

gravide, plusieurs auteurs (2, 27, 122, 123, 131) ont également proposé que l'inflammation utérine serait responsable de mortalité embryonnaire entre J11 et J20.

Ball *et al.* (27, 28) ont étudié les conséquences sur le début de gestation d'une infusion intra-utérine de *Candida parapsilosis*, un des agents mycosiques identifiés comme pathogènes chez la jument. L'infusion intra-utérine de *Candida* entre J11 et J14 entraîne systématiquement une perte embryonnaire (définie comme la disparition de la vésicule à l'échographie) chez les 12 ponettes ainsi traitées, alors qu'un tiers seulement des ponettes ayant reçu une infusion de sérum physiologique stérile perdent leur gestation. Cette mortalité embryonnaire a été attribuée à la **réaction inflammatoire** associée à l'infusion de *Candida*, entraînant probablement une **lutéolyse utéro-induite** secondaire.

II-2-2-c/ Action directe de l'agent pathogène

Dans l'étude précédente (27), la mort embryonnaire survenait environ deux jours après l'infusion entre J11 et J14 de *Candida parapsilosis*. Or, selon Ginther (128), l'intervalle entre une injection de PGF2 α à J12 et la mort embryonnaire qui en résulte (définie par l'arrêt des battements cardiaques embryonnaires) est d'environ six jours. D'autre part, l'intervalle entre l'infusion de sérum physiologique stérile et la perte embryonnaire chez certaines ponettes témoin était aussi d'environ six jours (27). Par conséquent, l'endométrite et la lutéolyse utéro-induite ne seraient peut-être pas les seules responsables de la perte embryonnaire et d'autres facteurs, comme un **effet direct** du pathogène ou du processus inflammatoire sur l'embryon, pourraient aussi intervenir. Cela expliquerait la rapidité de la mort embryonnaire après l'infusion intra-utérine de *Candida*.

D'après les descriptions de Kenney et Doig (158, 160), trois modifications principales associées aux endométrites chroniques dégénératives pourraient favoriser les pertes embryonnaires et fœtales précoces : les kystes endométriaux, le défaut de sécrétion endométriale et la perturbation de la motricité utérine.

II-2-2-d/ Kystes endométriaux

Selon Newcombe (206), les kystes endométriaux peuvent, dans certaines circonstances, affecter le développement embryonnaire. A l'origine, ce sont quelques **lacunes lymphatiques** microscopiques, présentes au sein de l'endomètre ou du myomètre, qui se multiplient et augmentent de volume jusqu'à devenir coalescentes. Elles forment alors des **kystes non glandulaires** volumineux dont le diamètre peut dépasser 15 cm bien qu'il soit le

plus souvent inférieur à trois cm (158). La présence d'un ou plusieurs kyste(s) peut être suspectée lors d'une palpation trans-rectale et confirmée par la réalisation d'une échographie et/ou d'une biopsie utérine (158). Ces kystes endométriaux se développent souvent au cours d'une gestation, c'est pourquoi ils sont plus fréquents chez les juments âgées multipares, bien qu'ils puissent aussi exister chez des juments jeunes (2, 109, 206). Ils peuvent se présenter aussi bien sous la forme d'un seul kyste volumineux, de nombreux petits kystes ou même de multiples grands kystes (206). La majorité des juments possède plus d'un kyste et ces kystes sont le plus souvent observés à la base des deux cornes utérines (109). Adams *et al.* (2) ont évalué l'incidence des kystes utérins à 15 % dans une population de 93 juments âgées d'un an et demi à plus de 20 ans. Les juments présentant des kystes étaient âgées en moyenne de 13 ans et demi, contre 7 ans chez les 85 % de juments sans kyste. D'autre part, les taux de gestation à J11 et J40 n'étaient pas significativement différents entre les juments présentant ou non des kystes. Cependant, les juments avec **plus de cinq kystes** ou un kyste de **diamètre supérieur à 10 mm** tendaient à avoir un taux de gestation à J40 plus faible que les autres ($p < 0,10$). Il est difficile de déterminer si cette tendance est uniquement liée aux kystes ou à l'âge vieillissant des juments présentant cette anomalie. Chevalier-Clément et Abgrall (79) rapportent que la présence de kystes endométriaux est associée à une **augmentation du taux de mortalité embryonnaire** entre J22 et J44 environ (24,4 % contre 5,5 %) mais pas de la mortalité foetale. Cependant, dans cette étude, plusieurs facteurs interfèrent avec la présence des kystes : l'âge moyen (15 ans chez les juments présentant des kystes contre 9 ans chez les autres), la lactation et la fécondation sur les chaleurs de poulinage. Dans une étude plus récente, Eilts *et al.* (109) rapportent une prévalence des kystes endométriaux de 26,8 %, les juments de plus de 11 ans étant quatre fois plus susceptibles de présenter des kystes que les juments plus jeunes. Par ailleurs, dans cette étude, **aucune relation** entre la présence, le nombre, le diamètre ou le volume des kystes sur l'établissement ou le maintien d'une gestation n'a pu être mis en évidence.

Il a été proposé que les kystes utérins volumineux seraient capables de **perturber la phase de mobilité** embryonnaire, empêchant la vésicule de bloquer la lutéolyse utéro-induite (260). Toutefois, lorsqu'une vésicule parvient à s'immobiliser et s'arrête en position **adjacente à un kyste**, elle peut soit se développer normalement autour du kyste, soit régresser et disparaître (206). L'hypothèse de « privation » avancée par Ginther (121) concernant la réduction embryonnaire en cas de gestation gémellaire unilatérale pourrait peut être s'appliquer aux embryons se développant au contact de larges kystes (206).

II-2-2-e/ Défaut de sécrétion endométriale

Lors d'endométrite dégénérative, le **dépôt de tissu fibreux autour des glandes endométriales** entraîne une disjonction entre l'épithélium glandulaire et le réseau capillaire sous-jacent, ce qui perturbe de façon importante le fonctionnement de ces glandes. Ce dysfonctionnement peut donc entraîner une production insuffisante de « lait utérin », indispensable à la survie et la croissance du conceptus jusqu'à ce que le placenta prenne le relais, ce qui n'a pas lieu avant 40-50 jours de gestation (158, 160).

II-2-2-f/ Perturbation de la motricité utérine

La perte fréquente de tonicité et de contractilité du myomètre, secondaire à une endométrite chronique dégénérative, entraîne un **relâchement global de l'utérus**, ce qui favorise la rétention des divers contaminants et débris inflammatoires présents dans l'utérus après la saillie. La vidange utérine n'a donc pas lieu, une accumulation liquidienne persiste après la fermeture du col et fournit, sous imprégnation progestative, un milieu de culture bactérien défavorable à l'embryon. De plus, la perte de tonicité utérine peut perturber la mobilité embryonnaire et donc limiter la diffusion du signal anti-lutéolytique. Une étude de Carnevale *et al.* (76) a ainsi montré que les taux de gestation à J12 et J50, après transfert à J7-J8, étaient réduits chez les receveuses dont la tonicité utérine, évaluée à J5, était faible à modérée. Les taux de mortalité embryonnaire entre J12 et J50 tendaient également à être plus élevés qu'en présence d'une tonicité utérine qualifiée de bonne à excellente. Cependant, dans cette étude, l'âge des donneuses n'était pas pris en compte et pourrait avoir influencé les résultats.

II-2-3/ Endométrites et mortalité embryonnaire et fœtale précoce : les faits

Les endométrites sont souvent considérées comme une cause majeure d'infertilité et de mortalité embryonnaire et fœtale chez la jument. Dès 1978, Kenney (158) proposait que la fibrose périglandulaire était une cause de mortalité entre 40 et 90 jours de gestation. Dans une étude de terrain de 1987, Woods (283) a remarqué que les juments ayant des commémoratifs d'endométrite présentaient un taux de pertes embryonnaires significativement plus élevé (27 %) que les juments sans historique d'inflammation utérine (13 %). Ces résultats sont appuyés par d'autres travaux de recherche. Dans une étude de Woods *et al.* (286) des juments maiden et subfertiles ont été comparées grâce à des biopsies utérines : seules les juments subfertiles présentaient des modifications pathologiques de l'utérus. Ces différents auteurs concluent donc que le phénomène d'**inflammation utérine** est impliquée dans la **diminution de**

fertilité et les pertes embryonnaires. Cependant le rôle des endométrites dans les avortements embryonnaires précoces est controversé.

Pour tester l'hypothèse qu'un environnement utérin modifié était peut-être une cause de mortalité embryonnaire chez les juments subfertiles, Ball *et al.* (24) ont transféré des embryons de morphologie normale âgés de 7 à 8 jours, dans l'utérus de juments normales ou subfertiles. Les juments normales, maiden, âgées de trois à huit ans, avaient des biopsies utérines de catégorie I selon la classification de Kenney¹ (158) et des examens cytologiques négatifs. Les juments subfertiles, âgées de 10 à 23 ans, avaient des biopsies utérines de catégorie II ou III¹, des examens cytologiques négatifs et un historique d'échec à la reproduction. Les résultats ne montraient pas de différence entre les taux de survie embryonnaire à J12 et J28 parmi les deux lots de juments, **l'environnement utérin de ces juments subfertiles semblait donc autoriser le maintien de la gestation jusqu'à J28.**

Une autre étude de Ball *et al.* (26) a montré que la mortalité embryonnaire entre J4 et J14 chez la jument âgée subfertile n'était pas due à un effet défavorable de l'environnement utérin. Woods (283), en transférant des embryons morphologiquement normaux de sept ou huit jours à des juments normales et subfertiles, ne trouve aucune différence du taux de survie embryonnaire à J28 entre les deux types de receveuses. **L'environnement utérin serait donc capable de supporter une gestation chez ces juments subfertiles.**

Afin de déterminer s'il existe des différences histologiques entre les endomètres de juments gravides et non gravides, Keenan *et al.* (156) ont effectué des biopsies utérines sur 40 juments âgées de trois à huit ans. Lors d'un premier cycle, les biopsies étaient réalisées entre deux et 21 jours après l'ovulation (en l'absence de saillie). Lors du cycle suivant les juments étaient saillies par un étalon fertile, puis les embryons étaient récoltés et les biopsies utérines réalisées à J6-J9 ou J12-J14. Enfin, lors du troisième cycle, les juments étaient à nouveau saillies puis abattues à J2-J5 ou J15-J21 ; les biopsies utérines et la récolte des embryons étaient alors réalisées. Les résultats montraient des différences histologiques subtiles entre les juments gravides et les juments vides, qui ne semblaient pas suffisantes pour expliquer l'absence de gestation chez certaines juments. Cependant, les mêmes auteurs (155), quelques années plus tard, ont établi que les **synthèses protéiques de l'endomètre étaient moins**

¹ Classification de Kenney, 1978 (158) : **Catégorie I** : l'endomètre ne présente pas de modification pathologique ou les modifications éventuelles sont discrètes et restreintes à une petite surface. **Catégorie II** : l'endomètre présente des modifications inflammatoires plus étendues et/ou plus sévères que dans la Catégorie I mais qui sont en partie réversibles avec un traitement. **Catégorie III** : l'endomètre présente des lésions sévères irréversibles, en particulier une fibrose périglandulaire étendue, qui compromettent la possibilité de maintenir une gestation.

efficaces chez les juments saillies et non gravides que chez les juments gravides, suggérant que cette sécrétion inadéquate de l'endomètre pourrait jouer un rôle dans l'échec d'établissement de la gestation.

Une étude de Bracher *et al.* (57) a mis en évidence, quant à elle, que les endométrites dégénératives chroniques ont un effet négatif sur le développement placentaire à partir de J80, mais que l'éventuelle mortalité fœtale résultante serait plus tardive.

III/ ANOMALIES HORMONALES

La progestérone, comme chez les autres espèces de mammifères, est l'hormone indispensable au maintien de la gestation chez la jument. Comme nous l'avons vu dans le Préambule, pendant la période embryonnaire, la source de progestérone est représentée par le **corps jaune primaire**, post-ovulatoire. Le maintien de ce corps jaune cyclique est lié à la capacité du conceptus à bloquer la lutéolyse utéro-induite, par l'intermédiaire de la régulation des récepteurs endométriaux à l'ocytocine, entre J14 et J16. Ce phénomène est désigné par l'expression « **reconnaissance maternelle de la gestation** ». A partir de J35-J40 environ l'eCG, hormone à activité mixte de type FSH et surtout LH, stimule la production lutéale du corps jaune primaire et la formation des **corps jaunes supplémentaires**, qui contribuent à leur tour à la production ovarienne de progestérone. Enfin, c'est l'**unité fœto-placentaire** qui prend le relais en sécrétant des métabolites de la progestérone, à partir de 70-80 jours de gestation, tandis que les corps jaunes débutent leur régression.

En 1979, Holtan *et al.* (144) ont montré que 100 % des juments gestantes ovariectomisées entre 25 et 45 jours de gestation subissaient un avortement ou une résorption fœtale, contre 57 % pour les juments ovariectomisées à J70 et 0 % pour les juments ovariectomisées à partir de J140. Les juments ovariectomisées à J25 et traitées à l'aide de progestérone exogène pendant 10 à 20 jours maintenaient leur gestation puis la perdait à la fin du traitement. La **production lutéale** de progestérone est donc indispensable au maintien de la gestation **jusqu'au moins 70 jours**. D'autres études (93, 95, 120, 246) ont montré que la production fœto-placentaire ne pouvait suffire à maintenir la gestation en l'absence des ovaires maternels qu'à partir de **70-100 jours environ** de gestation.

Nous allons donc envisager les différents facteurs qui peuvent provoquer une insuffisance ou une absence de production lutéale de progestérone au début de la gestation :

défaut de reconnaissance maternelle de la gestation, insuffisance lutéale ou lutéolyse utéro-induite liée à une irritation de l'endomètre.

III-1/ Absence de reconnaissance maternelle de la gestation

Le conceptus doit être capable de bloquer la décharge utérine de $PGF2\alpha$ avant une limite critique au-delà de laquelle la reconnaissance maternelle ne peut plus se faire, résultant en la lyse du corps jaune et la perte de la gestation (239). Ginther *et al.* (132) ont suggéré que le fort taux de mortalité embryonnaire observé entre J11 et J15 pouvait être dû à un défaut de blocage de la lutéolyse par l'embryon. Darenius *et al.* (101) ont décrit un échec de reconnaissance maternelle chez une jument gravide : malgré la présence du conceptus, le corps jaune était lysé comme lors du cycle normal d'une jument non gravide. Le remplacement de la source lutéale de progestérone par une administration exogène permettait le maintien de la gestation chez cette jument. Bergfelt *et al.* (39) ont suggéré que chez dix juments ayant perdu leur gestation avant J20, la perte pouvait être due à un défaut de blocage de la lutéolyse par la vésicule embryonnaire. En effet, chez ces juments, les concentrations de progestérone à J12, J15 et J18 étaient basses, le diamètre du corps jaune à J15 et J18 était diminué et l'intervalle inter-œstrus était inférieur à 30 jours. Par ailleurs, dans ce groupe, la majorité des vésicules avait un diamètre inférieur à la moyenne entre J12 et J18 et une mobilité diminuée.

Comme nous l'avons vu précédemment, lorsque le développement embryonnaire est retardé, le conceptus ne peut généralement pas bloquer la lutéolyse et la jument revient en œstrus. Les embryons présentant un **retard de développement**, d'une taille inférieure à la moyenne pour leur âge, sont donc susceptibles de subir un taux de mortalité embryonnaire plus élevé que les embryons normaux, en particulier avant 20 jours. Un **défaut de mobilité** de la vésicule embryonnaire est fréquemment associé au retard de développement. Or, il a été montré que la phase de mobilité intra-utérine, qui débute peu de temps après l'entrée du conceptus dans l'utérus et finit lors de son immobilisation à la base d'une corne, est l'étape indispensable à la reconnaissance maternelle de la gestation. Lorsque la mobilité embryonnaire est artificiellement réduite, par ligature d'une corne utérine, la reconnaissance maternelle n'a pas lieu et le corps jaune est lysé, rendant impossible la poursuite de la gestation (184). En revanche, la gestation se poursuit si un traitement progestatif est associé à la ligature utérine, ce qui met en évidence que l'incapacité de l'embryon à bloquer la lutéolyse et le défaut consécutif de production de progestérone sont bien à l'origine de ces pertes

embryonnaires. Lorsque la vésicule embryonnaire présente une mobilité réduite, l'**interaction avec l'endomètre est donc insuffisante** et ne permet pas de bloquer la lutéolyse.

Deux types de situations d'origine maternelle peuvent donc être théoriquement associées à une absence de reconnaissance de la gestation : 1) un **défaut de production et/ou de sécrétion** de substances embryotrophes utérines, avec pour conséquence un retard de croissance embryonnaire, éventuellement associé à une diminution de la mobilité et 2) une **insuffisance de contractions utérines** qui entraîne une réduction de la force propulsive nécessaire à la vésicule embryonnaire et diminue par conséquent la mobilité de l'embryon. Malheureusement, les données manquent dans la littérature concernant l'incidence spontanée de ces situations et leurs éventuelles conséquences sur la reconnaissance maternelle de la gestation.

III-2/ Insuffisance de production lutéale

Les conséquences d'une production insuffisante de progestérone ne sont pas totalement résolues. Peut-être ne stimulerait-elle pas suffisamment les glandes endométriales pour assurer une sécrétion normale de lait utérin ou de protéines spécifiques et ainsi permettre à l'embryon de combler ses besoins nutritionnels (6). Des investigations seront nécessaires pour vérifier la validité de ces hypothèses. D'autre part, la responsabilité d'une insuffisance lutéale dans les pertes embryonnaires et fœtales chez la jument est largement **controversée**. Elle a été impliquée sans preuve formelle chez différentes espèces mais les avis divergent. Enfin, il n'a pas été déterminé si la production inadéquate de progestérone par le corps jaune (CJ) découlerait d'un **défaut initial de développement** du CJ ou de la **dégénérescence** secondaire d'un CJ primitivement normal (120).

Ginther *et al.* (127, 132) ont montré que les juments perdant leur gestation entre J11 et J15 avaient une concentration de **progestérone plasmatique** significativement **plus basse** à J7, J11 et J15 que les juments maintenant leur gestation, sans pouvoir déterminer s'il s'agissait d'un défaut de reconnaissance maternelle, d'une insuffisance lutéale primaire ou d'une lutéolyse utéro-induite. De même, en étudiant les pertes embryonnaires chez 21 juments, Ginther (120) trouve que les pertes entre 20 et 40 jours sont associées à une **baisse du taux de progestérone**, avant la mort de l'embryon, dans 25 % des cas ; ces pertes pourraient être dues à une insuffisance lutéale. Bergfelt *et al.* (39) ont également émis l'hypothèse que deux pertes embryonnaires survenues après J20, précédées par une **chute du taux de progestérone**, pourraient être liées à une insuffisance lutéale primaire, sans toutefois

pouvoir exclure une anomalie embryonnaire ou utérine. Enfin, Bergfelt et Ginther (38), dans une étude sur l'induction de l'ovulation par la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH), trouvent que les juments traitées pendant l'anœstrus ont un taux de pertes embryonnaires entre J11 et J40 plus élevé (64 %) que les juments non traitées (7 %). Cette mortalité importante étant associée à une **diminution du diamètre folliculaire** moyen et de la concentration moyenne de **progestérone** entre J3 et J18, une insuffisance lutéale primaire peut être suspectée.

D'autre part, Shideler *et al.* (241) ont estimé la concentration de progestérone nécessaire au maintien de la gestation à environ 4 ng/mL (12,8 nmol/L)*. Cependant, selon leurs résultats et ceux de Schwab *et al.* (236), les juments supporteraient des chutes du taux de progestérone (< 2 ng/mL) pendant plusieurs jours et l'insuffisance lutéale ne pourrait donc être conclue qu'après **plusieurs dosages successifs**. Knowles *et al.* (166) estiment pour leur part qu'une concentration de progestérone d'environ 2,5 ng/mL seulement est suffisante pour maintenir la gestation jusqu'à J25. Enfin, Daels (86) rapporte que les juments âgées auraient besoin de concentrations en progestérone plus élevées que les juments jeunes pour maintenir leur gestation. Ces juments âgées sécrèteraient d'ailleurs physiologiquement davantage de progestérone.

Lors du transfert de deux demis-embryons, issus de la section d'une même morula de six jours, Allen et Pashen (13) ont mis en évidence des différences importantes entre les profils hormonaux des deux juments receveuses. Chez la première, la sécrétion d'eCG par les cupules endométriales était normale, entraînant l'augmentation classique du taux de progestérone après J40. Chez la seconde, en revanche, la sécrétion d'eCG était très faible avec un taux de progestérone constant et bas, démontrant l'absence totale de formation de corps jaunes supplémentaires. Les deux juments ont pourtant mené leur gestation à terme. La persistance du **corps jaune primaire** apparaît donc comme **suffisante pour maintenir la gestation entre J40 et J100**, jusqu'à ce que le placenta prenne le relais. L'insuffisance lutéale ne pourrait donc pas être envisagée comme cause de mortalité fœtale après 40 jours. De même, Daels (86) rapporte que les juments saillies tard dans la saison produisent moins, voire pas du tout, de corps jaunes supplémentaires, la croissance folliculaire étant réduite à cette période. Ces juments maintiennent toutefois leur gestation, ce qui montre là encore que la **production de progestérone par les corps jaunes secondaires n'est pas indispensable**. Morgenthal *et al.* (202), cependant, ont mis en évidence chez quatre juments ayant résorbé

* 1 ng/mL = 3,2 nmol/L

entre 66 et 88 jours de gestation, que les taux de progestérone plasmatique précédant la perte étaient plus faibles que la normale. Ces auteurs en concluent que l'insuffisance lutéale, résultant probablement d'un dysfonctionnement des corps jaunes supplémentaires, est impliquée dans certaines pertes précoces de gestation.

Irvine *et al.* (148) ont suivi les gestations de 179 juments en réalisant des dosages de progestérone plasmatique tous les deux jours entre J16-J18 et J42-J45. Au cours de l'étude, 17 juments (soit 10 %) ont perdu leur gestation, dont 11 (soit 65 %) entre J18 et J25. Chez une seule de ces juments une diminution de la concentration de progestérone avait pu être mise en évidence **avant** la perte. Chez les autres juments la chute de progestérone se produisait **après** la perte. L'insuffisance de progestérone semble donc être une **cause rare** de perte embryonnaire entre J17 et J42.

III-3/ Lutéolyse utéro-induite

Chez la jument gravide, plusieurs stimuli peuvent provoquer la sécrétion de PGF2 α par l'endomètre : les manipulations du col et de l'utérus, l'inflammation utérine, la réduction manuelle d'une gestation gémellaire ou encore la chirurgie. Cependant, d'autres tissus peuvent produire de la PGF2 α , par exemple en cas d'endotoxémie. Cette décharge de PGF2 α pourrait entraîner une diminution de la fonction lutéale ou même une lutéolyse complète dans certains cas (97). Rappelons cependant que les corps jaunes sont résistants à l'action des prostaglandines et donc à la lutéolyse pendant les cinq jours suivant leur formation (120).

La **manipulation du tractus génital**, avec la dilatation du col, la récolte et le transfert d'embryons, ainsi que la palpation de l'utérus peuvent entraîner la production de PGF2 α chez certaines juments mais il est difficile de prévoir l'impact de ces manipulations sur la fonction lutéale (45, 243). Bowen *et al.* (56) n'ont pas mis en évidence de diminution de la durée moyenne du cycle œstral chez des juments ayant subi des récoltes et des auto-transferts d'embryons, suggérant l'absence de lutéolyse secondaire à une décharge de PGF2 α . Sirois *et al.* (243) ont associé la sécrétion de PGF2 α , secondaire à la récolte et au transfert d'embryons, à un phénomène de lutéolyse chez une seule jument. A l'inverse, d'autres études (97) ont montré que la récolte d'embryons ou l'infusion intra-utérine d'une solution de pénicilline prolongent la phase lutéale. La seule étude ayant évalué l'influence d'une dilatation cervicale sur le taux de gestation et le développement embryonnaire est celle de Handler *et al.* (136), les études précédentes étant menées sur des juments non gravides ou des juments receveuses. Dans cette étude, la dilatation du col à J7 à l'aide du ballon d'un cathéter de transfert

embryonnaire n'a pas altéré le taux de gestation à J15 et a même curieusement amélioré le développement morphologique des embryons, évalué par la mesure de leur diamètre et de leur surface de section.

La **rupture manuelle par voie transrectale d'une vésicule embryonnaire**, en cas de gestation gémellaire, provoque également une décharge brève et de faible intensité de PGF2 α , liée à la manipulation de l'utérus (215). Cependant, cela ne semble pas affecter la fonction lutéale tant que la manipulation n'est pas excessive et qu'elle est réalisée sans difficulté. Dans le cas contraire, l'administration d'un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) permet d'éviter une décharge trop importante de prostaglandines. Pascoe et Stover (216), quant à eux, ont étudié la décharge de PGF2 α associée à différents temps chirurgicaux lors de l'exérèse d'un jumeau par **utérotomie** entre 40 et 65 jours de gestation. L'anesthésie, la préparation chirurgicale, la cœliotomie et la manipulation douce de l'utérus ne provoquent pas ou peu de décharge de PGF2 α (90, 97, 216). L'incision de l'utérus, en revanche, provoque une décharge importante et prolongée de PGF2 α , qui ne semble cependant pas en cause dans la forte mortalité subie par le jumeau restant, puisque l'inhibition de cette décharge n'améliore pas son taux de survie.

Plusieurs équipes de recherche ont également suggéré que l'**inflammation utérine** pouvait être à l'origine de pertes embryonnaires avant 20 jours (120) ou entre J11 et J15 (2, 132). En effet, les caractéristiques échographiques et l'intervalle inter-oestrus étaient similaires entre des juments perdant leur gestation à ce stade et des juments non gravides, cyclées, atteintes d'endométrite. Les deux catégories de juments présentaient un intervalle entre deux ovulations réduit du même nombre de jours, suggérant que l'inflammation utérine était à l'origine d'une **lutéolyse prématurée** dans les deux cas. De plus, la concentration moyenne de progestérone à J7 était plus faible chez les juments présentant des signes d'inflammation utérine ou une perte embryonnaire que chez les juments contrôles, saines, gestantes ou non (132).

Enfin, Daels *et al.* (96, 98) ont également mis en évidence le rôle de la PGF2 α dans les avortements secondaires aux **endotoxémies**. La quantité importante de bactéries gram négatif contenues dans le **tube digestif** semble être une source majeure d'endotoxines. Toutes les conditions qui augmentent le passage de ces endotoxines dans la circulation sanguine (péritonite, gastro-entérite, abcès, colite, obstruction intestinale—) peuvent précipiter leur action systémique, aboutissant à la libération d'acide arachidonique puis la production de PGF2 α . Chez la jument non gravide en diœstrus, l'induction expérimentale d'une endotoxémie provoque un pic de PGF2 α , la lyse du corps jaune et le retour prématuré en

œstrus (98). D'autre part, une injection intraveineuse (IV) unique d'endotoxine entraîne une **perte embryonnaire** chez 80 % des juments gravides de **moins de 55 jours**, dans les cinq jours suivant l'administration d'endotoxine (98). A la suite de l'injection, un pic biphasique de prostaglandines se produit, puis le taux de PGF2 α retourne à sa valeur normale en quelques heures, tandis que les concentrations de progestérone diminuent. Les concentrations de progestérone apparaissent plus basses chez les juments qui avortent (1 à 2 ng/mL) que chez celles qui maintiennent leur gestation. Les juments gravides de **plus de 55 jours** montrent le même profil de PGF2 α mais **poursuivent leur gestation** normalement. Les juments semblent donc susceptibles d'avorter à la suite de l'injection d'endotoxine de *Salmonella typhimurium* jusqu'à 50-60 jours de gestation, en réponse à une dépression prolongée et importante de la fonction lutéale. En effet, dans d'autres études, Daels *et al.* (95, 96) ont montré que ni l'endotoxine ni la PGF2 α n'avaient d'effet pathogène direct sur le conceptus et que le **déficit en progestérone** était bien la cause de la perte embryonnaire.

Par ailleurs, plusieurs études (98, 120, 201, 246) ont mis en évidence que la sécrétion de PGF2 α provoque plus facilement la lutéolyse, donc la perte embryonnaire ou fœtale, si elle a lieu avant 35-40 jours de gestation. En effet, avant J40, la gestation peut être artificiellement interrompue par l'administration d'une seule dose lutéolytique de PGF2 α , tandis qu'après J40, des injections répétées sont nécessaires (120, 201, 246). D'autre part, lors d'injection d'une endotoxine après J55, la décharge de PGF2 α ne provoque pas de perte fœtale (98). Les mécanismes impliqués dans ce phénomène ne sont pas totalement élucidés mais plusieurs hypothèses ont été émises (92). Il est possible que l'eCG, sécrétée à partir de 35-40 jours par les cupules endométriales, ait une **action antilutéolytique** ou qu'elle renforce suffisamment la production lutéale (**action lutéotrope**), grâce à la résurgence du CJ primaire et l'apparition des CJ supplémentaires. D'autre part, Montavon *et al.* (201) ont montré que l'administration répétée d'un analogue de la PGF2 α (le cloprosténol) à des juments gravides de 80 à 100 jours environ, entraîne une sécrétion endogène de prostaglandines, qui provoquent le relâchement du col et la contraction de l'utérus, aboutissant à l'expulsion du fœtus. En effet, **après 70 jours** environ, la progestérone d'origine lutéale n'est plus indispensable au maintien de la gestation et la **lutéolyse** joue donc un **rôle mineur dans les avortements** induits par les prostaglandines. Les pertes embryonnaires et fœtales associées à une lutéolyse se produisent donc généralement tôt dans la gestation, avant J40-J60.

IV/ ANOMALIES IMMUNITAIRES

Au cours de la gestation, les femelles de mammifères sont confrontées à un conceptus antigéniquement étranger (pour moitié) à leur système immunitaire, qui forme des relations étroites avec l'endomètre. Il est donc indispensable que le système immunitaire maternel soit modulé afin de tolérer ce conceptus et de ne pas le rejeter, comme cela se peut se produire dans le cas des greffes par exemple.

Certaines études ont rapporté que des **facteurs immunogéniques** pouvaient être impliqués dans la **fertilité** des juments. Ainsi une étude a montré que la fertilité diminuait lorsque les différences entre les groupes sanguins des parents s'accroissent (in 120). Par exemple, lorsque l'étalon et la jument ont le même groupe sanguin, le taux d'avortement est de 10 à 11 %, alors que dans un croisement non compatible sur le plan immunologique, le taux d'avortement est plus élevé (13 à 16 %). Des anomalies de la réponse immunologique ont aussi été proposées comme facteur de mortalité fœtale précoce par Antczak et Allen (14).

Il est probable, comme cela a été démontré expérimentalement par Allen *et al.* (9, 11, 12) dans le cas des gestations extraspécifiques, que certaines pertes embryonnaires ou fœtales spontanées soient dues à un défaut de tolérance immunitaire maternelle. Cependant, aucune étude n'a encore pu le démontrer chez le jument.

BILAN

L'existence d'anomalies de l'environnement maternel peut entraîner soit une impossibilité d'établissement de la gestation, soit des pertes embryonnaires et fœtales à répétition. Ces juments sont alors considérées comme **subfertiles** (voir Tableau VII).

Parmi les différentes études présentées dans le Tableau VII, plusieurs mettent en évidence des taux de gestations à J11 plus faibles chez les juments subfertiles que chez les juments considérées comme normales. Ces pertes précoces pourraient peut être survenir, comme chez les juments âgées, suite à des **défauts de l'embryon ou de l'environnement tubaire**, entraînant une mortalité embryonnaire précoce. Les autres hypothèses possibles sont une diminution des **taux de fécondation**, ou une altération du **transport tubaire**, pouvant expliquer un moindre taux de récolte embryonnaire à partir de J7 chez les juments subfertiles. Il a été montré chez la jument âgée que les taux de fécondation sont semblables à ceux des juments plus jeunes. Afin de déterminer si les faibles taux de récolte obtenus entre J7 et J9 chez la jument subfertile étaient dus à une forte mortalité embryonnaire ou à un défaut de fécondation, Woods (283) a réalisé des diagnostics de gestation à J2 par récolte embryonnaire et à J14 par échographie chez des juments normales et subfertiles. Les taux de gestation à J2 étaient semblables mais ils différaient nettement à J14 (12/15 versus 3/15, respectivement), donnant un taux de mortalité embryonnaire de 0 % contre 73 %, respectivement. La **mortalité embryonnaire précoce** semble donc bien être le principal facteur impliqué dans la réduction des taux de gestation obtenus chez les juments subfertiles.

Il faut garder à l'esprit que dans la majorité des études sur la subfertilité de la jument, **plusieurs facteurs sont analysés simultanément** : l'historique de la mère, son âge et parfois l'existence de modifications pathologiques de l'utérus. En effet, la sélection d'une population subfertile induit systématiquement la sélection d'une population âgée présentant des anomalies utérines, et inversement (286, 289). La présence d'une endométrite, d'une fibrose endométriale ou encore la mise en évidence d'un agent infectieux intra-utérin sont ainsi plus souvent rapportées chez les juments âgées que chez les juments jeunes (286, 289). **La subfertilité doit donc être considérée comme la conséquence d'un ensemble de facteurs** agissant en commun, en particulier chez la jument âgée.

Tableau VII. Evaluation de l'incidence de la mortalité embryonnaire et fœtale chez les juments subfertiles selon différentes études, portant soit sur le taux de succès de récoltes d'embryons, soit sur le taux de pertes embryonnaires et fœtales

Auteurs	Période étudiée	Statut physiologique des juments	Age moyen	Taux de récoltes	Taux de pertes
Imel <i>et al.</i> , 1981 (147)	non connue	Fertiles	9 ans	76 %	
		Subfertiles (acyclicité, infection chronique ou raison inconnue)	22 ans	26 %	
Woods <i>et al.</i> , 1985 (286)	J7, J8 et J9	Maiden (nullipares)	4 ans	67 %	
		Subfertiles (2 années successives d'échec à la reproduction)	18 ans	≈ 20 %	
Villahoz <i>et al.</i> , 1985 (274)	entre J15 et J50	Subfertiles (échec de conception après IA* sur 2 cycles successifs ou historique de ME**)	Non connu		38,9 %
Woods <i>et al.</i> , 1986 (289)	J7, J8 et J9	Maiden	4 ans	70 %	
		Subfertiles (absence de poulinage depuis au moins 2 ans)	18 ans	40,5 %	
Woods, 1989 (283)	J7, J8 et J9	Normales	Non connu	29/42	
		Subfertiles (historique de perte de gestation)		17/42	
Ball <i>et al.</i> , 1989 (26)	entre J4 et J14	Normales	5,7 ans		9 %
		Subfertiles (historique d'échec à la reproduction depuis 2 ans)	19,4 ans		62 %
Brinsko <i>et al.</i> , 1994 (61)	J2	Normales	4 ans	92 %	
		Subfertiles (absence de poulinage depuis au moins 2 ans)	20 ans	57 %	
Ginther, 1992 (120)	entre J11 et J50 (par tranches de 5 jours)	Normales			1 à 2 %/5j
		Subfertiles (diverses anomalies de l'historique reproducteur)	Non connu		18 % (J11 à J15) puis 0 à 3 %/5j
Ginther, 1992 (120)	entre J11 et J15	Subfertiles (diverses anomalies de l'historique reproducteur)	Non connu		23,3 %
	entre J15 et J20				13 %
	entre J20 et J40				10 %
Vogel-sang, 1989 (276)	non connue	Normales (maiden)	Non connu	61 %	
		Subfertiles (au moins 2 ans d'infertilité)	Non connu	29 %	

* IA : Insémination Artificielle

** ME : Mortalité Embryonnaire

Première partie : Etiologie

Facteurs externes

Certains cas de mortalité embryonnaire et fœtale précoce ne peuvent être associés à aucune anomalie du conceptus lui-même ou de la mère. Force est de constater que d'autres facteurs peuvent avoir une incidence sur le déroulement de la gestation. L'effet de ces facteurs environnementaux pourrait même expliquer les grandes variations qui existent entre les études concernant l'incidence des arrêts précoces de gestation. Une étude de Darenius *et al.* (102), portant sur six juments ayant présenté des avortements à répétition, a mis en évidence que cinq d'entre elles pouvaient mener une gestation normalement. Parmi les différentes explications possibles à ces bons résultats, la bonne **gestion des facteurs externes** au cours de l'étude (alimentation, stress, gestion des saillies—) semblait être déterminante. Dans une autre étude du même type, Darenius (99) conclue également qu'une bonne gestion des facteurs d'environnement et de la conduite d'élevage est essentielle et parfois suffisante pour éviter les pertes embryonnaires et fœtales chez les juments ayant un historique d'avortements à répétition. Nous envisagerons donc successivement différents éléments extérieurs ayant des répercussions sur la gestation : le stress au sens large, l'alimentation, la saison, l'étalon, les facteurs iatrogènes et enfin le planning de reproduction mis en œuvre.

I/ EFFET DU STRESS

Selon Dobson et Smith (104, 105), le stress peut être défini comme l'**incapacité de l'animal à s'adapter à son environnement**. Les conséquences du stress sur la reproduction, qu'ils ont étudiées chez les ruminants d'élevage, feraient intervenir la **régulation hormonale** de la phase folliculaire du cycle, en modifiant les profils de sécrétion de diverses hormones. En effet, après un **transport** de deux heures ou l'induction d'une **hypoglycémie** (par une injection d'insuline), la production de diverses substances augmente : Corticotrophin

Releasing Hormone (CRH), Arginine Vasopressin (AVP), Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) et cortisol, tandis que les pics de gonadolibérine (GnRH) et LH subissent une diminution de fréquence et d'amplitude (104).

Le stress a été proposé comme facteur de mortalité embryonnaire chez la jument dans plusieurs études (197, 209, 268). Mitchell et Allen (197), par exemple, ont rapporté un fort taux de mortalité embryonnaire et fœtale précoce (46 %) chez des juments saillies à la puberté (12 à 14 mois) et ont suggéré qu'une grande partie de ces pertes auraient pu être liées à un **stress physique ou nutritionnel**. Cependant, les mécanismes exacts mis en jeu dans les avortements secondaires au stress sont mal connus. Des études (47, 163, 164) chez les ruminants et le Cheval ont mis en évidence les effets du stress sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et les gonades. Le stimulus stressant agit sur le contrôle neuronal de l'hypothalamus en diminuant la fréquence et l'amplitude de sécrétion de la GnRH et en augmentant celle de la CRH. Les répercussions sur l'hypophyse se traduiraient par une diminution de la sécrétion de LH et FSH et une augmentation de la sécrétion de l'ACTH. Enfin, au niveau des organes cibles (glandes surrénales et gonades), les conséquences seraient une diminution de la production ovarienne d'oestradiol ou de progestérone d'une part, et l'augmentation de la production de cortisol d'autre part.

Les troubles considérés comme des causes importantes de stress sont nombreux. Il peut s'agir de **stress physique** (par exemple un transport, un traumatisme, une variation brutale de température, une douleur aiguë ou chronique) ou de **stress « psychologique »** (lors d'isolement, de manipulation, de contention ou de changements d'habitudes par exemple). Le **stress physiologique**, avec les maladies infectieuses, les affections sévères aiguës ou chroniques, les coliques, l'hyperthermie ou l'hypoglycémie en fait également partie.

Van Niekerk et Morgenthal (268) ont étudié les effets de différentes conditions stressantes sur le taux de progestagènes totaux plasmatiques chez des juments gravides. Lors de **douleur intense**, liée à des coliques, une fourbure aiguë ou une maladie naviculaire, la concentration sanguine de progestagènes diminue nettement. Deux juments atteintes de babésiose aiguë, accompagnée d'**hyperthermie** et d'**anémie**, ont également montré une chute significative du taux circulant de progestagènes. De même, les conséquences du **sevrage**, considéré comme un stress émotionnel important, se sont traduites par une diminution du taux plasmatique de progestagènes totaux. La sévérité de cet effet dépendrait surtout du tempérament de la mère et de l'âge du poulain lors du sevrage. Enfin, le cortisol ayant été impliqué dans le mécanisme physiologique du stress, l'**administration de corticostéroïdes exogènes** (prednisolone) à dose thérapeutique a été testée et a démontré son effet inhibiteur

sur les concentrations plasmatiques de progestagènes (268). On peut supposer que ce corticostéroïde exogène exercerait un rétrocontrôle négatif sur la production hypophysaire de LH/FSH et/ou sur la sécrétion hypothalamique de GnRH.

Dans toutes ces situations, la **chute de la concentration plasmatique en progestagènes** était quantitativement importante (environ 50 % de sa valeur initiale) mais transitoire, avec une récupération progressive des valeurs initiales sur quelques dizaines de jours. Les concentrations plasmatiques de progestérone et de progestagènes totaux étant soumis à une forte variation individuelle, il est possible que les pertes de gestation secondaires au stress ne surviennent que chez les juments dont les valeurs de progestérone sont physiologiquement basses. Ces juments auraient par conséquent une marge de sécurité plus faible en cas de chute du taux circulant de progestérone .

Le **transport** est souvent considéré comme une source importante de stress chez les animaux d'élevage mais seuls Baucus *et al.* (32) ont réalisé une expérience contrôlée chez la jument gravide. Le but était de déterminer l'influence du transport sur la mortalité embryonnaire et sur les concentrations plasmatiques de cortisol et de progestérone. Les juments étaient transportées pendant neuf heures, sans eau ni nourriture, entre J16 et J22 ou entre J32 et J38 de gestation. L'incidence de la mortalité embryonnaire était similaire que les juments soient transportées ou non (environ 13 %). Dans les conditions de l'étude, le transport des juments gravides à la troisième ou cinquième semaine de gestation **n'affectait donc pas l'incidence de la mortalité embryonnaire** malgré des modifications hormonales indicatives d'un stress aigu.

Les **affections gastro-intestinales** rencontrées chez la jument gravide sont fréquemment des déplacements intestinaux, des occlusions, des invaginations et des entérites. En revanche, l'utérus gravide est rarement la source directe de douleurs abdominales avec syndrome de coliques (231, 244). Selon une étude de Boening *et al.* (55) portant sur 115 cas de coliques chez la jument gravide, l'incidence des avortements associés aux affections gastro-intestinales n'est pas significativement différente chez les juments traitées médicalement (colite, entérite, péritonite, impaction, tympanisme) ou chirurgicalement (lésions du petit intestin, torsion du gros colon, torsion utérine), avec des taux respectifs de 11 % et 20,5 %. L'issue de la gestation est davantage gouvernée par les **paramètres cardiovasculaires et métaboliques** de la mère et du fœtus que par l'étiologie des coliques (217, 230, 237). Dans l'étude de Boening *et al.* (55), la présence d'une **endotoxémie** (suspectée en cas de dépression, anorexie, hyperthermie, tachycardie, leucopénie et déshydratation) était associée à plus de 90 % des avortements. Parmi ces juments, une seule

était gravide de moins de 70 jours, les autres étant à plus de sept mois de gestation. Santschi (231) rapporte également que les avortements sont souvent associés à des signes cliniques d'endotoxémie. Comme nous l'avons vu précédemment, l'endotoxémie serait à l'origine d'une décharge utérine de PGF2 α et d'une lyse du corps jaune. La source lutéale de progestérone étant indispensable au fœtus pendant les 2 à 3 premiers mois de gestation, sa disparition entraînerait un avortement. Malheureusement, les avortements secondaires à une affection gastro-intestinale avant trois ou quatre mois de gestation sont peu documentés. Cependant, quand ils se produisent, ils ne semblent pas être systématiquement associés à une endotoxémie, suggérant que d'autres mécanismes pourraient intervenir (231, 251).

Santschi *et al.* (233) ont mesuré les taux de cortisol et de progestagènes plasmatiques chez des juments stressées lors d'hospitalisation pour des syndromes de coliques. Sur 22 juments présentées, cinq ont avorté au cours de l'étude. Les **concentrations plasmatiques en cortisol** à l'entrée des juments malades étaient **supérieures** (86 % des juments à plus de 30 ng/ml) à celles de juments témoins normales (90 % des prélèvements inférieurs à 20 ng/ml). De plus, la cortisolémie moyenne des juments admises qui avortaient au cours de l'hospitalisation tendait à être plus élevée que celles des juments sans avortement. D'autre part, les **concentrations plasmatiques en progestagènes** de ces juments interrompant leur gestation, soit **chutaient** rapidement 24 heures avant l'avortement, soit étaient **basses** dès l'admission puis tombaient sous la barre des 2 ng/ml. Les autres juments avaient des concentrations en progestagènes similaires à celles des juments témoins. Ces résultats suggèrent donc que le stress secondaire à une atteinte gastro-intestinale est associé à une élévation de la cortisolémie et que cette augmentation du cortisol pourrait être à l'origine d'avortements. Cependant, là encore, les résultats concernent essentiellement des juments dans leur seconde moitié de gestation. Les conséquences du stress et des affections gastro-intestinales sur la période embryonnaire et fœtale précoce restent mal connues.

II/ ROLE DE L'ALIMENTATION

Il existerait également chez la jument une relation entre le niveau de nutrition, en particulier les valeurs énergétiques et protéiques de la ration, et l'incidence de la mortalité embryonnaire. Dès 1965, Van Niekerk (in 264) remarquait que les juments entretenues dans des **pâtures de mauvaise qualité** présentaient plus de résorptions embryonnaires entre J25 et

J30 que les juments entretenues dans les mêmes prairies mais recevant une supplémentation protéique et vitaminique.

Henneke *et al.* (139) ont étudié les conséquences de l'état corporel sur différents paramètres liés à la reproduction. Dans une première expérience, 32 juments gravides ont été réparties en quatre lots suivant leur condition corporelle au cours des trois mois précédant et des trois mois suivant le poulinage. Parmi les juments du groupe C, en mauvais état corporel avant comme après le part, seule la moitié des juments étaient gravides à J30 post-ovulation, contre 100 % dans les autres lots de juments, en meilleur état corporel. De même à J90, 25 % seulement des juments gravides du groupe C avaient maintenu leur gestation, contre 90 à 100 % dans les autres lots. Dans la seconde expérience, plus de 900 juments ont été examinées afin d'évaluer leur état corporel et leur efficacité reproductive. Les juments présentant une note corporelle basse (note < 5)¹ en début de saison ou au poulinage avaient un taux de gestation significativement plus faible et un nombre de cycles utilisés par conception plus élevé que les juments en bon état (note ≥ 5)¹. Les résultats de cette étude suggèrent donc que **la fertilité est améliorée par un bon état corporel** dès le début de la saison de reproduction. De plus, Kubiak *et al.* (170) ont montré que les juments nourries en excès pendant la gestation de façon à ce que leur état corporel soit très élevé (note de 9 : obésité)¹ avant et après le poulinage, présentent les mêmes performances que les juments dont l'état corporel est modéré (5,5 à 7)¹. Le taux de gestation au premier cycle, le nombre de cycles utilisés par conception et le taux de gestation à J63 sont en effet similaires entre les deux lots de juments. Un état corporel excessif chez les juments en post-partum, lié à une suralimentation pendant la gestation, n'affecterait donc pas l'incidence des interruptions précoces de la gestation suivante.

Une autre étude (278) a montré que l'addition d'un complément minéral et vitaminé à une ration classique équilibrée en début de saison de monte n'améliorait pas significativement le taux de gestation, diagnostiqué vers J50, des juments complémentées. Cependant, la composition du complément nutritionnel utilisé n'était pas présentée dans l'étude. Il serait intéressant de savoir si une supplémentation minérale et/ou vitaminée, administrée à des juments dont la ration est déficiente en ces éléments, améliore le taux de gestation ou diminue les arrêts précoces de gestation.

¹ L'état corporel était évalué à l'aide d'une échelle de notes basée sur l'appréciation visuelle et la palpation des masses graisseuses des juments. Dans ce système, les notes vont de 1 à 9, la note 1 représentant un état très émacié et la note 9 un état d'obésité (Henneke *et al.*, 140).

Potter *et al.* (221) ont étudié l'incidence de la mortalité embryonnaire et fœtale précoce chez des juments soumises à deux types de rations contrôlées : l'une leur faisant perdre entre 0,6 et 0,9 kg par jour (10 juments) et l'autre leur permettant de rester en état (9 juments). Trois des dix juments soumises à la **restriction énergétique** ont présenté une perte fœtale entre la septième et la treizième semaine de gestation (soit 30 % de pertes contre 0 % dans l'autre groupe). Cependant, les concentrations plasmatiques de progestérone et de cortisol relevées deux fois par semaine au cours de l'étude n'ont pas permis de conclure sur leur rôle éventuel dans ces pertes. Van Niekerk *et al.* (269) ont voulu déterminer si l'application d'un **stress nutritionnel**, chez deux juments gravides de jumeaux, avait le même effet dépressur sur la concentration plasmatique de progestagènes que les autres types de stress étudiés précédemment. Le traitement consistait à supprimer totalement l'apport de concentrés pendant dix jours, à partir respectivement de J78 et J55, en laissant uniquement du foin à volonté à disposition des deux juments. Les concentrations plasmatiques de progestagènes ont subi une diminution très importante dès le début de la restriction alimentaire, chez les deux juments. Dans les deux semaines suivant le début du traitement, c'est-à-dire pendant la chute du taux sanguin de progestagènes, la première jument a perdu un des foetus tandis que la seconde a avorté des deux jumeaux. Malgré le petit nombre de cas impliqués dans cette étude (n = 2), il apparaît que le stress nutritionnel, au même titre que les autres types de stress, a une incidence sur le taux de progestagènes et peut être associé à des pertes fœtales.

En dehors de l'apport énergétique, Van Niekerk et Van Niekerk (270, 271) ont également étudié les conséquences de la **composition protéique** de la ration sur les concentrations en progestagènes et leur relation avec la mortalité embryonnaire et fœtale. La supplémentation avec des protéines de haute qualité (forte proportion d'acides aminés essentiels) entraîne une augmentation du taux de progestérone pendant le premier mois de gestation (270). D'autre part, la mortalité embryonnaire et fœtale avant J90 est significativement plus élevée (36 % vs 7 %) dans un lot de juments soumises à une ration mal équilibrée en protéines (lot 1), que dans les autres lots, nourris avec des protéines de meilleure qualité. Les concentrations plasmatiques de progestérone chez les juments du lot 1 pendant leur gestation sont, de plus, indicatives d'une insuffisance de sécrétion lutéale pendant les 40 premiers jours de gestation. La **production inadéquate de progestérone** par le corps jaune primaire chez ces juments recevant des protéines de faible qualité pourrait être liée à une diminution des concentrations de LH au moment de l'ovulation et donc une stimulation insuffisante du tissu lutéal (271). La restriction protéique, en particulier en protéines de bonne

qualité contenant des acides aminés essentiels, pourrait donc être à l'origine d'une insuffisance de production progestative et, secondairement, d'une perte embryonnaire ou fœtale.

Chez la jument gravide, il existe physiologiquement deux périodes au cours desquelles la concentration de progestagènes diminue : vers J30-J40, lorsque la production du corps jaune primaire s'épuise et avant la participation des corps jaunes supplémentaires, puis vers J60-J90, lorsque les corps jaunes commencent à dégénérer et que le placenta débute seulement sa production progestative. Certaines juments, pendant ces deux périodes, montrent des concentrations très basses de progestagènes. Selon Van Niekerk et Van Niekerk (271), les pertes embryonnaires et fœtales surviendraient plus facilement au cours de ces deux phases critiques, en particulier lorsqu'un stress, y compris un stress nutritionnel, contribue à diminuer davantage la concentration de progestérone.

III/ EFFET DE LA SAISON

Scherbarth (in 21) a rapporté une plus grande incidence de la mortalité embryonnaire et fœtale précoce (environ 8 %) en début de saison de monte, de mars à mai, que plus tard dans la saison, avec 3 % seulement de pertes au mois de juin. Moberg (199) a également dénombré davantage de mortalité embryonnaire chez les juments saillies tôt dans la saison. De même, Hearn *et al.* (138) ont mis en évidence, d'après les résultats d'un élevage de pur-sang, que les juments saillies entre mi-février et fin mars présentaient un taux de pertes embryonnaires entre J13 et J45 significativement plus élevé que les juments saillies plus tardivement dans la saison. Woods *et al.* (286), cependant, en étudiant la date moyenne de plus de 400 conceptions, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les juments subissant une perte embryonnaire et les juments maintenant leur gestation entre J0 et J150.

Une hypothèse avancée par Swerczek (253) est que les juments saillies tôt dans l'année (février-mars) seraient plus susceptibles de subir des pertes fœtales entre 60 et 100 jours de gestation (mai-juin) du fait de la survenue plus fréquente, à cette période, de **placentites bactériennes secondaires à la dilatation du col utérin**. L'effet de l'alimentation (herbages luxuriants, supplémentation alimentaire importante—) ou l'effet de la saison (modifications brutales de température, intempéries, luminosité—) seraient responsables de

nombreuses ovulations secondaires, à une période qui correspond d'ailleurs à la saison ovulatoire physiologique. Ces maturations folliculaires pourraient entraîner un comportement d'œstrus, le relâchement du col et l'ouverture partielle du canal cervical, permettant le passage d'agents pathogènes et la contamination secondaire de l'utérus.

D'autre part, il a été montré que l'incidence des **doubles ovulations** n'a pas une répartition homogène au cours de la saison de reproduction. En effet, dans l'étude de Loy (177), la proportion de juments présentant une double ovulation lors de la première chaleur post-partum passe de 7 % entre janvier et mars à 22 % entre avril et mai. De même, Vagner (263) a montré que l'incidence des doubles ovulations augmente en fin de saison, de mai à août. L'incidence des gestations gémellaires pourrait donc être plus importante en fin de saison. **L'intervalle entre le poulinage et la première ovulation post-partum** semble aussi soumise à une variation saisonnière, avec des intervalles de durée décroissante entre les poulinages de janvier ou février et ceux du mois de mai. Ainsi en fin de saison l'utilisation de la première ovulation post-partum serait plus risquée qu'en début de période de reproduction.

La saison aurait donc bien influence sur les caractéristiques du post-partum et plus généralement sur la **dynamique de la croissance folliculaire**. Cette constatation est appuyée par les résultats d'une étude de 1975 (8), selon laquelle il existe une influence importante de la saison sur la taille ovarienne, le nombre et la taille des follicules et enfin sur le taux d'ovulation pendant les quatre premiers mois de gestation. Il a également été rapporté que des juments gravides, à la suite d'une ovulation provoquée par traitement à la GnRH pendant l'anœstrus saisonnier, ont une activité folliculaire réduite au cours de cette gestation (130). Cependant, les conséquences de ces variations saisonnières de l'activité ovarienne sur la mortalité embryonnaire et fœtale sont mal connues. La diminution du nombre d'ovulations secondaires chez la jument gestante, en début ou en fin de saison, pourrait jouer sur la sécrétion de progestérone mais il n'est pas prouvé que les corps jaunes supplémentaires sont indispensables au maintien de la gestation. En effet, il est possible de rencontrer des juments gravides de 60 à plus de 150 jours sans corps jaunes supplémentaires, ce qui souligne la complexité de la régulation hormonale de la gestation et l'importance des variations individuelles entre les juments (119).

IV/ ROLE DE L'ÉTALON

Les études concernant le rôle de l'étalon dans la mortalité embryonnaire et fœtale précoce sont malheureusement peu nombreuses. De plus, il est rarement possible de déterminer si la différence de fertilité entre deux étalons est liée à des échecs de fécondation ou à des pertes embryonnaires précoces. Il a pourtant été rapporté dans plusieurs études que l'incidence de la **mortalité embryonnaire ou fœtale précoce** était plus fréquente lorsque les juments étaient saillies par **certains étalons** particuliers (199, 219). Moberg (199), par exemple, a mis en évidence au sein du même centre d'étude que l'incidence de la mortalité embryonnaire et fœtale entre 4-5 et 10 semaines de gestation était plus importante chez les juments saillies par un étalon particulier (près de 41 %) que par trois autres étalons (9 %, 4,5 % et 4,5 %). Cependant, dans une étude de Chevalier-Clément et Abgrall (79) portant sur 261 et 192 harems d'étalon, composés d'environ 5 à 70 juments chacun, aucun effet de l'étalon sur l'incidence des résorptions ou des avortements entre 22 et 310 jours de gestation n'a été trouvé.

Un des rôles importants de l'étalon dans les problèmes de reproduction est lié à la **transmission des maladies vénériennes**, qu'il s'agisse de pathogènes spécifiques ou de contaminants non spécifiques (49). Ces maladies pourraient expliquer l'incidence des pertes embryonnaires ou fœtales associées à certains étalons. La **métrite contagieuse équine** par exemple, liée à la contamination par *Taylorella equigenitalis*, est une maladie sexuellement transmissible vraie qui provoque des endométrites, des vaginites et des cervicites chez les juments atteintes, tandis que les étalons infectés sont des porteurs asymptomatiques. D'autres **bactéries** responsables d'infections utérines, comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*, seraient également sexuellement transmissibles chez le cheval (260). Des cas fréquents de mortalité fœtale précoce entre 70 et 100 jours de gestation, à la suite d'une infection par *Streptococcus sp.*, ont aussi été rapportés par Swerczek (253). Il s'agirait le plus souvent d'un *Streptococcus zooepidemicus*, provoquant des avortements à tous les stades de la gestation et en particulier avant 200 jours. Il existe également des **infections virales** transmises par l'étalon et responsables de pertes fœtales précoces. C'est le cas du virus de l'**artérite virale**, dont la prévalence sérologique est estimée à environ 10 % en France et dont les étalons peuvent rester longtemps porteurs asymptomatiques à la suite de la phase aiguë. Plusieurs observations de terrain attribuent à ce *Togavirus* des avortements survenus entre 60

et 90 jours de gestation (173). L'avortement se produirait quelques jours après l'apparition des signes cliniques chez la mère, à la suite du développement d'une inflammation multifocale du myomètre. La mort du fœtus serait due à une anoxie, secondaire à la compression des vaisseaux du myomètre par l'œdème, associée à un déficit en progestérone (1). Cependant, des données récentes indiquent que l'infection concerne aussi le fœtus chez lequel il est possible de mettre en évidence des titres élevés de virus dans le sang et les tissus (191).

Il est également possible d'envisager que des **défauts des gamètes mâles**, les spermatozoïdes, soient responsables de pertes embryonnaires précoces. D'après Saacke *et al.* (227), les caractéristiques de la semence qui influent sur la fertilité peuvent être divisées en deux catégories : celles qui permettent au sperme d'être transporté dans le tractus génital de la femelle, d'initier la fécondation et de bloquer la polyspermie d'une part et celles qui permettent le bon déroulement de la fécondation puis de l'embryogenèse d'autre part. Les premières seraient en partie gouvernées par la **viabilité** et la **morphologie** des spermatozoïdes, caractères qui peuvent être facilement évalués avant une saillie ou une insémination, par examen microscopique. Cependant, ce serait surtout une semence d'apparence normale ou quasi-normale, capable d'atteindre et de féconder l'ovocyte, qui pourrait être à l'origine d'anomalies du développement embryonnaire et de mortalité embryonnaire précoce, avant la reconnaissance maternelle de la gestation (227). Des études chez les bovins ont suggéré que les **anomalies de la chromatine**, contenue dans la tête des spermatozoïdes, seraient essentiellement en cause dans ces pertes embryonnaires précoces. La chromatine peut en effet être défectueuse malgré une semence morphologiquement normale (227).

Chez la jument, il a été montré que la fréquence des anomalies de l'ovocyte augmente avec l'âge, entraînant une mortalité embryonnaire plus importante chez la jument âgée. Cependant, une étude de McDowell *et al.* (183) portant sur plus de 17000 étalons, âgés de 1 à 29 ans, et près de 180000 juments, a montré qu'il n'y avait pas d'effet de l'âge du père sur le pourcentage final de poulains vivants. Toutefois, les conséquences de l'âge paternel sur la mortalité embryonnaire n'ont pas été étudiées et le pourcentage de poulains nés par saison peut masquer une incidence importante de pertes précoces par cycle. En effet, dans cette étude, le nombre de cycles utilisés pour obtenir une gestation viable et un poulain n'a pas été rapporté. Selon Halnan (135), environ 2 % des étalons seraient porteurs **d'anomalies chromosomiques**. Cette estimation est appuyée par la découverte chez quatre étalons subfertiles d'une délétion sur l'autosome 1, chez deux autres d'une trisomie autosomale et

d'une délétion sur l'autosome 13, et enfin d'un polymorphisme de l'autosome 1 associé à des avortements dans le harem. La délétion de l'autosome 1 a également été retrouvée chez des juments (135). L'existence d'une population, mâle et femelle, hétérozygote pour la même délétion pourrait être à l'origine d'avortements spontanés des embryons homozygotes. Les défauts des spermatozoïdes, liés à des anomalies chromosomiques de l'étalon ou survenant *de novo* lors de la gamétogenèse, pourraient donc être à l'origine de pertes embryonnaires et fœtales précoces. L'importance de ces anomalies reste cependant peu connue et nécessiterait davantage de recherches.

V/ FACTEURS IATROGENES

V-1/ Palpation trans-rectale et échographie

La nécessité de suivre étroitement le cycle de la jument afin de déterminer le meilleur moment pour la saillie ou l'insémination, puis la réalisation des diagnostics de gestation, amènent le praticien à effectuer de nombreuses **palpations trans-rectales** sur les juments. Dans une étude de 1975, Osborne (209) avait remarqué que les pertes embryonnaires et fœtales étaient plus fréquentes l'année où le premier diagnostic de gestation avait été réalisé entre 20 et 30 jours que l'année suivante, lorsque le diagnostic était réalisé après J42. Il avait alors suggéré que cette différence pouvait être liée aux palpations trans-rectales. Cependant, il est peu surprenant de mettre en évidence davantage de pertes lorsque l'intervalle de gestation étudié est plus long. Dans une autre étude, Irwin (149) rapporte par ailleurs la même incidence de pertes embryonnaires et fœtales, que la gestation soit diagnostiquée par palpation trans-rectale entre J20 et J30, ou après J42 l'année suivante. En 1975, Voss *et al.* (279) ont réalisé une expérience contrôlée afin de déterminer les conséquences de la palpation trans-rectale sur les pertes de gestation. Le taux de gestation à J50 chez les juments palpées tous les jours pendant l'œstrus (lot I) ou tous les jours jusqu'à J50 (lot II) est significativement plus faible (environ 25 %) que chez les juments non palpées (environ 50 %). De plus, le taux de gestation à J50 étant similaire entre les lots I et II, il ne semble pas que la palpation quotidienne effectuée entre la fin de l'œstrus et J50 ait une incidence. La palpation trans-rectale n'aurait donc des effets néfastes que **pendant l'œstrus** mais il n'est pas déterminé s'il s'agit d'une altération du transport des gamètes, entraînant des échecs de fécondation, ou encore de

mortalité embryonnaire très précoce. Selon Voss *et al.* (279) la palpation trans-rectale, pratiquée de façon non excessive et par une personne expérimentée, n'aurait que **peu d'incidence** sur la fertilité et permettrait, au contraire, d'améliorer les taux de gestation par une meilleure détermination du moment optimal pour réaliser l'insémination ou la saillie.

L'utilisation de l'**échographie** en début de gestation peut également soulever des interrogations quant à son innocuité puisqu'elle est aujourd'hui utilisée de façon quasi systématique pour le suivi des cycles et les diagnostics de gestation. D'après Ginther (122), des examens fréquents et répétés de l'utérus gravide ne semblent pas augmenter le nombre de mortalités embryonnaires. McKinnon *et al.* (188), en examinant des juments gravides tous les cinq jours entre J15 et J50 par palpation trans-rectale seule ou palpation et échographie, ne trouvent pas de différence significative entre les taux de gestation des deux lots de juments. Il semble donc que l'utilisation de l'échographie n'ait pas de conséquences sur le début de la gestation, en dehors des éventuels effets néfastes liés à la palpation trans-rectale qui l'accompagne.

V-2/ Traitements médicaux

Différents **traitements médicaux** peuvent également être mis en cause dans certains cas de mortalité embryonnaire ou fœtale précoce. Squires *et al.* (249) ont étudié la fertilité d'une cinquantaine de juments de trois ans traitées ou non l'année précédente avec des **stéroïdes anabolisants**. Quatre traitements différents, dont un placebo, ont donc été administrés toutes les trois semaines à ces juments au cours de l'année précédant l'étude. En dehors des anomalies du comportement sexuel et de la fonction ovarienne observées chez les juments ayant reçu les anabolisants, le taux de mortalité embryonnaire entre J15 et J50 tendait à être plus élevé ($p < 0,10$) chez les juments traitées (21 %) que chez les juments témoins (0 %), sans relation apparente entre le type ou la dose de stéroïdes utilisés et le taux de mortalité. Les conséquences sur la fertilité pourraient être encore plus importantes lorsque les juments sont traitées avant la puberté (249). Les mécanismes impliqués dans ces effets secondaires des stéroïdes anabolisants sont mal connus, ils pourraient être liés à une action directe sur le tractus génital ou à une action indirecte sur les centres régulateurs des hormones de la reproduction, c'est-à-dire l'**axe hypothalamo-hypophysaire**. Une étude de Turner *et al.* (261) concernant l'administration de methandriol (stéroïde anabolisant) et de testostérone a mis en évidence une diminution des taux de FSH et/ou LH chez les animaux traités par rapport aux témoins. Cependant, ces taux semblaient être suffisants pour permettre un

déroulement normal des cycles (maturation folliculaire, ovulation, établissement et maintien du corps jaune) et d'après les auteurs, ces variations hormonales ne pourraient pas être responsables d'effets à long terme lors d'administration de ces stéroïdes.

L'utilisation de la **gonadotrophine chorionique humaine** (hCG), hormone communément utilisée pour déclencher l'ovulation chez la jument normalement cyclée, du fait de son activité de type LH, a également été impliquée expérimentalement dans les avortements précoces. Allen (3, 4) a ainsi montré qu'une injection intraveineuse de 2000 à 3000 Unités Internationales (UI) d'une préparation commerciale d'hCG, lorsqu'elle est administrée entre 10 et 35 jours de gestation, provoque un avortement secondaire à la lyse du corps jaune primaire. Après 39 jours, c'est-à-dire lorsque la sécrétion d'hCG et la formation des corps jaunes supplémentaires débutent, la lutéolyse et l'avortement n'ont pas lieu. Bien que la cause de cette lutéolyse ne soit pas prouvée, il semble qu'une contamination du produit par des endotoxines lors de son extraction en serait à l'origine (6). Quoiqu'il en soit, l'utilisation accidentelle d'hCG vers J20 pour déclencher l'ovulation chez une jument dont la gestation n'a pas été détectée, risque d'entraîner la perte du conceptus.

L'administration accidentelle de **PGF2 α ou un de ses analogues** en début de gestation est aussi une cause d'avortement iatrogène. En effet la présence d'un corps jaune, si la vésicule embryonnaire n'est pas détectée, peut être interprétée comme un dioestus prolongé et la jument risque de recevoir un traitement lutéolytique afin de relancer la cyclicité ovarienne. Or, comme nous l'avons vu précédemment, une administration de PGF2 α ou d'un de ses analogues (cloprosténol), entre J12 et J35, entraîne la mort de l'embryon (33, 120, 128). Après J35, une administration unique de PGF2 α n'est plus suffisante et c'est lors d'administrations répétées que se produit la perte fœtale précoce (33, 120).

Le **clenbutérol** est un agoniste sélectif des récepteurs β 2-adrénergiques, qui peut être utilisé pour induire une broncho-dilatation ou un relâchement utérin chez la jument (71). Leith et Ginther (175) ont montré que l'administration de clenbutérol à 12 ou 13 jours de gestation, en injection intraveineuse unique, diminuait significativement la mobilité de la vésicule embryonnaire. Or, une restriction de la mobilité embryonnaire peut entraîner un échec de la reconnaissance maternelle de la gestation suivie de la lyse du corps jaune et de l'interruption de la gestation. Ginther (120, 123) a ainsi rapporté que l'administration de clenbutérol en début de gestation, pendant la phase de mobilité embryonnaire, augmentait la mortalité embryonnaire. En revanche, l'administration intraveineuse de clenbutérol à des juments gestantes à partir de J30 ne modifie pas le cours de la gestation (71). Les effets d'autres molécules sur l'activité électromyographique du myomètre ont aussi été étudiés. Il a ainsi été

montré chez des juments en diœstrus que l'administration d'acépromazine diminue l'activité du myomètre pendant 90 minutes tandis que l'administration de détomidine ou de xylazine augmente cette activité pendant 60 et 30 minutes, respectivement (114). Cependant, les conséquences de ces variations lors d'administration pendant la phase de mobilité embryonnaire chez la jument gravide ne sont pas connues.

VI/ GESTION DU PLANNING DE REPRODUCTION

La bonne gestion des saillies ou des inséminations artificielles (IA) est un facteur important pour réussir l'obtention mais aussi le maintien d'une gestation. En particulier, plusieurs études (30, 35, 172, 224, 248, 287) ont mis en avant les conséquences du **moment de l'IA** par rapport à l'ovulation sur le taux de gestation et l'incidence de la mortalité embryonnaire. En effet, la durée de vie du sperme frais dans le tractus génital de la femelle est évaluée à six ou sept jours minimum, ce qui en théorie autorise une insémination plusieurs jours avant l'ovulation, de même que la possibilité d'une IA post-ovulation dépend de la durée de vie de l'ovocyte (environ 12 à 18 heures) et du temps nécessaire à la capacitation du sperme (287).

Woods *et al.* (287) ont étudié les conséquences de l'insémination pré- ou post-ovulatoire en semence fraîche sur le taux de gestation et le taux de perte embryonnaire de plus de 250 juments (voir Tableau VIII). Le taux de gestation semble être le plus élevé lorsque l'IA est effectuée à J0-1, c'est-à-dire la veille de l'ovulation, sans différence significative cependant avec J0-2 ou J0-3. En revanche, le taux de gestation cumulé entre J0-1 et J0-3 (76 %) est significativement plus élevé que le taux de gestation cumulé de J0-4 à J0-8 (45 %). Le **taux de gestation** lors d'insémination à J1 est significativement **plus faible** que lors d'IA pré-ovulatoire ou à J0. D'autre part, le **taux de mortalité embryonnaire** entre J11 et J40 apparaît significativement **plus élevé** lors d'insémination après l'ovulation, quel que soit l'intervalle entre l'ovulation et l'IA (0-6 heures, 6-12 h, 12-18 h, 18-24 h ou plus). Dans l'étude de Riera *et al.* (224) le **taux de récolte embryonnaire** est significativement **plus faible** chez les juments inséminées (sperme frais ou réfrigéré) dans les douze heures suivant l'ovulation. Cependant le taux de gestation à J14-J21 et le taux de pertes entre J14-J21 et J40-J60 chez les receveuses ne montre **pas de différence** significative entre les deux lots. De même, Barbacini *et al.* (30) ont mis en évidence que l'incidence de la mortalité embryonnaire

entre J14 et J50 n'est pas affectée par le moment de l'insémination. Cependant, dans cette étude, toutes les inséminations (sperme congelé) étaient réalisées entre six heures avant et six heures après l'ovulation, l'ovocyte n'était donc pas trop âgé. Squires *et al.* (248) rapportent également un bon taux de récolte embryonnaire à J7-J9 (60 %) lorsque l'insémination, réalisée à partir de sperme congelé, est pratiquée entre 6 et 12 heures après l'ovulation.

Tableau VIII. Taux de gestation et taux de pertes embryonnaires et fœtales suite à une insémination pré-ovulatoire ou post-ovulatoire

		IA pré-ovulation	IA post-ovulation		
		J0-1 ≤ IA ≤ J0-8	J0 (0h<IA<24h)	J1 (24h<IA<48h)	
Woods <i>et al.</i> 1990 (287)	Taux de gestation détecté entre J11 et J14	63 % (44/70)	55 % (38/69)	7 % (3/43)	
	Taux de mortalité embryonnaire entre J11 et J40	14 % (6/44)	34 % (13/38)	33 % (1/3)	
		IA pré-ovulation	IA post-ovulation (0h<IA<12h)		
Riera <i>et al.</i> 2000 (224)	Taux de récolte embryonnaire à J7 ou J8	83 % (86/103)	63 % (19/30)		
	Taux de mortalité entre J14-21 et J40-60 chez les receveuses	8 % (5/62)	15 % (2/13)		
		IA pré-ovulation (-6h < IA < 0h)	IA post-ovulation (0h < IA < +6h)		
Barbacini <i>et al.</i> 1999 (30)	Taux de gestation à J14	38 % (123/324)	38 % (226/587)		
	Taux de mortalité embryonnaire et fœtale (J14-J50)	8 % (10/123)	9 % (21/226)		
		IA post-ovulation			
		6h<IA<12h	12h<IA<18h	18h<IA<24h	24h<IA<30h
Koskinen <i>et al.</i> 1990 (168)	Taux de gestation à J16	100 % (5/5)	100 % (5/5)	40 % (2/5)	0 % (0/5)
	Pertes embryonnaires entre J16 et J25	0h < IA < +27h 38,5 % (5/13)			

L'insémination en sperme frais semble donc devoir être réalisée **entre un et trois jours avant l'ovulation** ou **jusqu'à 12 heures après l'ovulation** afin d'obtenir les meilleurs taux de gestation (287). En revanche, les conséquences sur les pertes de gestation sont controversées. Selon Woods *et al.* (287), l'insémination post-ovulation entraîne davantage de pertes embryonnaires que l'insémination pré-ovulation, en particulier entre J15 et J20, quel que soit l'intervalle ovulation-IA. Selon Barbacini *et al.* (30, 287) en revanche, l'insémination

en sperme congelé entre 0 et 6 heures post-ovulation n'augmente pas le nombre de pertes embryonnaires. Une insémination réalisée **plus de 6 heures après l'ovulation**, en particulier en **sperme congelé**, a par contre un **effet néfaste** sur le taux de mortalité embryonnaire, probablement lié au vieillissement de l'ovocyte (30, 287). Lorsque plusieurs doses de semence sont disponibles, il serait donc plus avantageux de réaliser une ou plusieurs inséminations jusqu'à la détection de l'ovulation ; dans le cas contraire, une insémination dans les six heures post-ovulation permettrait d'obtenir des résultats similaires.

Il serait intéressant de mener une étude afin de déterminer si la diminution des taux de gestation, obtenus à la suite d'une insémination post-ovulation tardive (> 6 heures), est due à un défaut de fécondation ou une mortalité embryonnaire très précoce. De même, des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer et expliquer la tendance à une plus grande mortalité embryonnaire entre J15 et J30 chez les juments inséminées après l'ovulation (30, 287).

BILAN

Les facteurs externes ont, au même titre que les facteurs embryonnaires et maternels, une importance capitale dans la gestion de la carrière reproductrice d'une jument. La **conduite d'élevage** est même un paramètre déterminant puisque c'est sa bonne gestion qui permet de mettre la jument dans les meilleures conditions possibles pour établir et maintenir une gestation. D'autre part, à l'inverse de la majorité des facteurs embryonnaires et maternels, de nombreux paramètres environnementaux (alimentation, stress, affections aiguës de la jument, choix de l'étalon, planning de mise à la reproduction—) **peuvent être contrôlés** par l'éleveur, en collaboration avec le vétérinaire. L'objectif « un poulain par jument et par an » ne peut donc être atteint que par la connaissance et la prise en compte de ces facteurs.

Deuxième partie : Etude clinique des pertes embryonnaires et fœtales précoces

Comme nous l'avons vu, les causes de mortalité embryonnaire et fœtale précoce sont aussi nombreuses que variées. D'autre part, le plus souvent, plusieurs facteurs agissent de façon simultanée, en particulier dans le cas des juments âgées subfertiles. Ainsi, face à la constatation d'une perte de gestation, le praticien a généralement des difficultés à isoler une cause particulière et le plus souvent le diagnostic étiologique n'est pas établi.

Cependant, sur le terrain, il est avant tout nécessaire de déceler les **signes annonciateurs** d'une perte embryonnaire ou fœtale précoce, afin de mettre en place les **mesures prophylactiques** adéquates et de préserver la gestation. Lorsque l'arrêt de la gestation est constaté, quelques examens complémentaires peuvent néanmoins être mis en œuvre pour préciser autant que possible l'origine de la perte. Ainsi, la découverte d'une affection particulière pourra parfois donner lieu à un **traitement**, comme c'est le cas dans les affections utérines de la jument. D'autre part, le clinicien peut être confronté à des **interruptions de gestation à répétition** ; il doit alors essayer de déterminer dans quelle mesure l'étiologie de cette subfertilité est réversible et aider l'éleveur à décider de l'avenir de la jument : mise en œuvre de traitements, réforme, utilisation de techniques de reproduction assistée—

Nous envisagerons dans un premier temps les aspects diagnostiques des mortalités embryonnaires et fœtales, puis le pronostic concernant l'avenir de la jument et enfin les différentes mesures prophylactiques à mettre en œuvre.

Diagnostic

Le plus souvent, le diagnostic de perte embryonnaire ou fœtale est établi *a posteriori* au cours d'une échographie de contrôle, après un premier diagnostic de gestation positif. La vésicule qui avait été détectée une première fois a disparu et ne peut plus être mise en évidence malgré une recherche minutieuse. Cependant, la réalisation d'exams échographiques réguliers, en particulier chez les juments présentant un risque important d'arrêt de gestation, permet parfois de détecter des **signes indicateurs** de mort embryonnaire imminente. Le recours à des exams de laboratoire peut également être mis en œuvre pour réaliser le suivi de la gestation et diagnostiquer un éventuel arrêt de gestation.

I/ SIGNES ECHOGRAPHIQUES

L'échographie permet parfois de visualiser le jeune conceptus équin dès le neuvième ou le dixième jour post-ovulation et de façon constante à **11 jours de gestation** (131). Par la suite, l'**embryon** lui-même puis le **rythme cardiaque** peuvent également être observés à l'échographie, à partir de respectivement **J20** et **J24**. En revanche au-delà du troisième mois, avec l'augmentation de taille et la descente de l'utérus dans la cavité abdominale, l'observation du fœtus et de ses annexes devient difficile et partielle.

Simpson *et al.* (242), dès 1982, ont observé des cas de mortalité embryonnaire par échographie. Leurs observations indiquent une **apparence granuleuse et trouble** de la vésicule, qui apparaît habituellement anéchogène, une **diminution de taille** puis une disparition totale dans la semaine suivant ces premiers signes. D'autres études ont décrit l'apparence échographique de la vésicule embryonnaire, avant et après la mort de l'embryon (2, 27, 90, 122, 128, 131, 206, 245, 267). Différents signes indicateurs d'une mort embryonnaire imminente ont donc été rapportés :

1) présence d'une accumulation liquidienne dans la lumière utérine

Entre J11 et J15, Ginther *et al.* (131) n'ont pas mis en évidence de signes indicateurs de mortalité embryonnaire imminente, à l'exception de trois juments (11 %) chez lesquelles une petite **accumulation de liquide** était présente dans l'utérus. L'**absence de signes** indicateurs en cas de perte embryonnaire **avant J15** a été confirmée dans une autre étude, lors d'interruption de la gestation par ovariectomie à J12 : la vésicule disparaît au bout d'environ trois jours, sans autre signe échographique (128). En revanche, dans l'étude de Ginther *et al.* (131) une autre jument, présentant une accumulation liquidienne et une vésicule dégénérée à J20 était en fait en œstrus depuis J16. La vésicule avait une apparence normale entre J16 et J19, le seul signe anormal étant la présence de liquide intra-utérin libre, se déplaçant avec la vésicule entre les examens. Ball *et al.* (27) ont également détecté la présence de liquide intra-utérin chez plus de 40 % des juments subissant une perte embryonnaire à la suite de l'infusion de *Candida parapsilosis*. Ces auteurs ont assimilé ce liquide à un exsudat inflammatoire.

A la suite de l'induction de la mort fœtale entre 44 et 62 jours de gestation par injection intracardiaque d'une solution de chlorure de potassium, Daels *et al.* (90) remarquent que les modifications échographiques du conceptus, excepté l'arrêt des battements cardiaques, ne surviennent **qu'après plusieurs jours**. Le premier changement systématiquement observé consiste alors en une **accumulation liquidienne** anéchogène autour du cordon ombilical. Par la suite, le volume de l'allantoïde diminue progressivement et le sac fœtal se fragmente, libérant son contenu liquidien dans l'utérus.

2) vésicule embryonnaire de forme irrégulière

Des vésicules embryonnaires irrégulières ont été observées dans quelques cas avant une perte embryonnaire entre J11 et J20 ; cependant, les modifications de la forme sphérique de la jeune vésicule embryonnaire sont le plus souvent mises en évidence **entre J17 et J19**, de façon physiologique, sans incidence sur le maintien de la gestation (122).

3) vésicule de taille anormale

Des vésicules **anormalement grandes**, dont les dimensions dépassent 30 mm, peuvent parfois être mises en évidence dès J17. Elles sont généralement de forme allongées et non sphérique. Il arrive que la gestation échoue lorsque ces vésicules de taille inhabituelle se présentent : un cas de vésicule surdimensionnée (40 mm à J27) a ainsi été associé à une interruption de gestation, l'embryon ne s'est pas développé et la vésicule a régressé vers J42 (120). Cependant les études à ce sujet manquent et aucune explication n'a pu être établie

scientifiquement (206). Ginther (131) a également rapporté quelques cas de vésicules embryonnaires de grande taille (diamètre supérieur de plus de deux écarts-type à la moyenne), mises en évidence une ou deux fois seulement par jument lors d'examens échographiques quotidiens entre J11 et J20, sans perte embryonnaire associée.

Le plus souvent, ce sont des **vésicules sous-dimensionnées**, trop petites pour leur âge, qui sont mises en évidence. Dans la majorité des études, une vésicule embryonnaire est qualifiée de sous-dimensionnée lorsque son diamètre est inférieur d'un ou deux écarts-type à la moyenne définie pour un jour donné (131). Cependant, une **connaissance précise du moment de l'ovulation** est nécessaire pour déterminer si une vésicule est de taille normale ou non. De plus, une attention particulière doit être portée à identifier une éventuelle seconde ovulation, deux jours ou plus après la première, qui peut être à l'origine d'une erreur d'évaluation de l'âge de la vésicule détectée (206).

Chevalier et Palmer (81) furent les premiers à décrire et étudier ces petites vésicules, en 1982. Ils rapportent alors que 78% des vésicules dont le diamètre est inférieur de plus d'un écart-type à la moyenne ne sont pas retrouvées lors de l'examen échographique suivant. Ces vésicules ne sont généralement pas diagnostiquées avant J12, elles mesurent alors moins de 4 mm, alors que les vésicules de taille normale sont visibles à l'échographie dès J10 ou J11 et mesurent déjà entre 4 et 6 mm (122, 124). Parfois, elles ne sont pas visibles avant J13 ou même plus tard.

Des collectes d'embryons effectuées à J7 ou J8 ont permis de montrer que les blastocystes issus de juments âgées subfertiles sont plus petits que ceux de juments maiden (120). De plus, dans une étude de Ginther *et al.* (131), le défaut de croissance de ces vésicules issues de juments âgées a été mis en évidence jusqu'à J11-J15, impliquant une détection échographique retardée de un à deux jours par rapport à des vésicules de taille normale. Dans cette même étude, **le diamètre moyen des vésicules embryonnaires perdues entre J11 et J15 apparaissait significativement réduit** lors des examens précédant la perte. Toutefois, la plupart de ces vésicules (84%), qu'elles soient sous-dimensionnées (plus de deux écarts-type sous la moyenne) ou non, avaient un taux de croissance quotidien normal jusqu'au jour de la perte. D'autre part, Ginther *et al.* (131) trouvent des vésicules sous-dimensionnées, entre J11 et J20, chez 3% seulement des juments qui maintiennent leur gestation alors qu'elles sont mises en évidence chez 20% des juments qui avortent (voir Tableau IX). Rétrospectivement, selon cette étude, **la probabilité qu'un retard de croissance précède une éventuelle perte embryonnaire est de 62%**. La moindre dimension, entre J11 et J15 des vésicules embryonnaires vouées à l'échec, malgré un taux de croissance normal, a été confirmée par

d'autres études. Il a été montré que le diamètre moyen des vésicules embryonnaires à J14 est significativement plus petit chez les juments qui perdent leur embryon entre J14 et J21 (18 mm contre 22 mm, respectivement) (120). Plus récemment, Newcombe (207), en étudiant 318 gestations, démontre que les vésicules embryonnaires non identifiables à J12 ont très peu de chances de survivre jusqu'au terme et que les vésicules non détectables avant J13 meurent inévitablement. Carnevale *et al.* (76) trouvent également que les vésicules embryonnaires détectables à l'échographie lors du premier diagnostic de gestation, cinq jours après un transfert soit environ à J12, évoluent vers significativement moins de pertes d'embryons que les vésicules diagnostiquées lors d'examens plus tardifs (sept à neuf jours après transfert).

Tableau IX. Relation entre la taille de la vésicule embryonnaire lors d'un examen échographique et la suite de la gestation (d'après Ginther *et al.*, 131)

Jour de l'examen	Nombre de vésicules sous-dimensionnées / Nombre de gestations qui ont ensuite été	
	maintenues	ou perdues
J 11	6/90	4/32
J 12	4/62	4/22
J 13	0/51	3/16*
J 14	1/41	3/13**
J 15	1/84	5/14***
J 20	1/87	2/9*
	Total : 13/415 (3 %)	Total : 21/106 (20 %)

*différence entre les proportions $p < 0,05$, ** $p < 0,1$, *** $p < 0,01$

Les vésicules embryonnaires présentant un retard de développement (de diamètre ≤ 4 mm à J12) et qui dégèrent par la suite sont généralement perdues avant J25. Le nombre de vésicules ayant un retard de développement rapporté au nombre total de pertes embryonnaires entre 12 et 16 jours et 17 et 25 jours est respectivement de 33% et 43% (122). Ginther (122) rapporte aussi que sur neuf pertes embryonnaires entre J15 et J25, cinq vésicules étaient sous-dimensionnées, avec un retard correspondant environ à trois jours de croissance. Dans toutes ces études, **un retard de développement est donc un indicateur important de la viabilité embryonnaire et de la probabilité de succès de la gestation.** Classiquement, l'embryon proprement dit peut être détecté à l'échographie à partir de J20 environ (122). Parfois, il est difficile de le mettre en évidence aussi précocement car il est accolé à la paroi de la vésicule, mais dans tous les cas il doit être visible à **J24 ou J25** car la cavité allantoïdienne est suffisamment développée pour le soulever de la paroi. Si ce n'est pas le cas, parce qu'il a un

retard de développement et reste trop petit pour être vu à l'échographie, l'embryon est systématiquement non viable et l'allantoïde ne se développe pas (120).

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les vésicules de petite taille sont souvent également **moins mobiles**, elles sont alors plus fréquemment détectées dans le corps utérin que les vésicules embryonnaires de taille normale (122, 123). La perte de ces petites vésicules à mobilité réduite pourrait être liée à un **défaut de blocage de la lutéolyse** utéro-induite ou un défaut de développement embryonnaire.

4) arrêt de développement

Une **absence de croissance** ou une **diminution de taille** au cours d'exams quotidiens ont également été mises en relation avec des pertes embryonnaires. Ainsi Ginther *et al.* (131) ont observé une vésicule dont le diamètre diminuait entre J20 et J27 et dans laquelle aucun embryon n'était visible. A J28, jour de sa disparition, la vésicule semblait s'écraser et se fragmenter. Chez une jument traitée avec de la PGF2 α à J21, il a également été mis en évidence un **aspect écrasé et fragmenté** de la vésicule le jour précédant sa disparition complète (128).

Dans le cas des **gestations gémellaires**, la résorption naturelle d'une des deux vésicules, lorsqu'elle se produit **avant 20 jours** (60 % des cas), se manifeste généralement par un **arrêt brutal du développement**. Une des deux vésicules disparaît en moins de 24 heures, le plus souvent sans signe morphologique annonciateur à l'échographie. Plus rarement (moins de 20 % des cas), une diminution de la taille de la vésicule peut être observée la veille de sa disparition. Lorsque la résorption a lieu **entre 20 et 40 jours**, en revanche, la taille de la vésicule concernée **diminue progressivement** au cours des jours précédents (67).

5) mobilité de la vésicule prolongée au-delà de 16-17 jours de gestation

Lors d'administration de PGF2 α à J12, Ginther (128) a montré que les vésicules embryonnaires restaient **mobiles jusqu'au jour de leur disparition**, c'est-à-dire jusqu'à J18-J19. En revanche dans le lot témoin, toutes les vésicules étaient immobilisées à J15, qui est le jour habituel de l'immobilisation embryonnaire chez les poneys. Pendant cette période de mobilité prolongée, les vésicules présentent des variations de diamètre rythmiques toutes les 4 à 5 secondes et elles sont le plus souvent détectées dans le corps utérin (128, 131). Ce défaut d'immobilisation serait dû au manque de développement du tonus utérin (128).

6) déplacement de la vésicule après son immobilisation

Ginther (128), en étudiant les conséquences de l'administration de PGF2 α chez des juments gravides, a mis en évidence chez certaines juments traitées à J30 un **déplacement** de la vésicule embryonnaire, intacte, à J31 ou J32. La vésicule était alors **mobile dans l'utérus** avec une localisation fréquente dans le corps utérin. Ce déplacement hors du site d'immobilisation puis de placentation pourrait résulter d'une diminution du taux de progestérone et du tonus utérin à la suite de l'administration de PGF2 α . Il se peut que les **battements cardiaques** de l'embryon **persistent** pendant un à deux jours après ce déplacement de la vésicule (128). En dehors du déplacement total de la vésicule, certaines juments ayant reçu de la PGF2 α à J12 ont montré une séparation partielle entre le sac vitellin et la paroi utérine le jour précédant la perte embryonnaire (128). Ce signe est probablement indicateur d'une perte embryonnaire puisqu'il n'a jamais été rapporté chez les juments maintenant leur gestation (122, 123).

7) œdème de l'endomètre

Selon Squires (245), la **mise en évidence des plis de l'endomètre** à l'échographie à J14 indique une lutéolyse en cours, avec un niveau faible de progestérone et un taux élevé d'œstrogènes. Selon Ball *et al.* (27) également, **l'œdème de l'endomètre** serait un bon indicateur de perte embryonnaire imminente, secondaire à une endométrite. En effet, chez les douze juments gravides ayant subi une infusion intra-utérine de *Candida parapsilosis* entre J11 et J14, un œdème modéré à marqué des plis de l'endomètre s'est développé et a persisté jusqu'à la disparition complète de la vésicule embryonnaire. Chez les juments témoins ayant reçu une simple infusion de sérum physiologique, un léger œdème s'est installé puis s'est rapidement résorbé, excepté chez les juments ayant par la suite perdu leur gestation. En cas de perte embryonnaire entre J11 et J15 il ne semble pas que l'œdème soit systématiquement présent, en revanche c'est le cas lors de pertes plus tardives (128, 131).

8) absence de détection de l'embryon proprement dit dans la vésicule

Normalement, l'embryon peut être détecté à l'échographie dès J20, parfois même dès J18, sur le plancher de la vésicule (124). Dans tous les cas, l'embryon doit être **bien visible vers J26** puisque le développement de l'allantoïde le soulève progressivement du plancher de la vésicule. Vanderwall *et al.* (267) ont détecté chez 124 juments gestantes, entre J25 et J40, six gestations anormales (4,8 %) caractérisées par l'absence de développement d'un embryon propre dans la vésicule embryonnaire. Deux de ces gestations ont été naturellement éliminées avant J48 et J52, respectivement, tandis que les quatre autres ont été écrasées manuellement.

9) Ralentissement ou arrêt des battements cardiaques

Lorsque l'embryon est normal, la détection échographique des battements cardiaques est réalisable à partir de J24 (124), voir même plus tôt (206). Dans certains cas, une **diminution du rythme cardiaque** peut être un signe indicateur de **souffrance** embryonnaire ou fœtale. Darenius *et al.* (103) ont observé chez un fœtus de 47 jours un rythme cardiaque de 60 battements par minute, alors que le rythme fœtal normal est de 120 à 200 battements par minute (174). A J54, l'activité cardiaque avait totalement cessé. En cas d'hypoxie, le fœtus ne pouvant pas augmenter l'apport d'oxygène à l'utérus, s'adapte en ralentissant son rythme cardiaque et en diminuant ses mouvements, afin de limiter sa consommation d'oxygène. La diminution de la fréquence cardiaque peut donc être une **réponse à un stress hypoxique** (174, 212). En revanche, si l'hypoxie devient trop sévère, le fœtus développera une **tachycardie** afin d'essayer de maintenir une perfusion tissulaire suffisante, puis à nouveau en fin d'évolution, avec l'épuisement du myocarde, c'est une **bradycardie terminale** qui précèdera la mort (174, 212). Cependant, les variations individuelles et les variations dans le temps du rythme cardiaque fœtal étant importantes, il est difficile d'évaluer la santé du fœtus sur ce seul critère (174).

II/ APPORTS DU LABORATOIRE D'ENDOCRINOLOGIE

II-1/ Early Pregnancy Factor (EPF)

L'EPF est une **glycoprotéine immunosuppressive** réputée être associée à la gestation chez de nombreuses espèces. L'EPF est en fait défini par son activité *in vitro*, reflétée par la capacité du sérum de femelle gravide à induire une augmentation du titre d'inhibition de rosette (180). L'EPF serait sécrété dans les heures qui suivent la fécondation par l'ovaire et les trompes utérines, cependant sa base moléculaire reste à ce jour indéterminée (180). Plusieurs études ont rapporté la possibilité de détecter l'activité de l'EPF chez la jument gravide **dès J7 à J10** (151, 254). L'apparition rapide de cette activité dans la circulation sanguine maternelle permet une détection de la gestation plus précoce qu'avec les méthodes précédemment évoquées : échographie, mesure des concentrations de progestérone, d'eCG ou d'œstrogènes conjugués dans le sang de la mère. Elle autorise donc une surveillance du développement embryonnaire dans les premiers stades de la gestation.

Takagi *et al.* (254) ont réalisé deux expériences afin d'explorer la possibilité de détecter la gestation dès ses premiers jours. Dans la première, Takagi *et al.* ont déterminé le score au test d'inhibition de rosette (RIT) séparant les juments gravides et non gravides entre J18 et J21. Les juments **gravides** ont un **titre supérieur ou égal à 10** tandis que le titre des juments vides est inférieur ou égal à 9. Dans la seconde expérience, les scores au RIT ont été mesurés entre le jour de la saillie et J13, avec une récolte d'embryon effectuée à J8 (voir Figure 7). Avant J2 les scores sont compris entre 6 et 9 et après J2 les scores sont supérieurs ou égaux à 10 chez les juments gravides, comme décrit dans l'expérience précédente. **Deux jours après la récolte** embryonnaire, en revanche, le titre moyen des juments donneuses **devient inférieur à 10**, c'est-à-dire qu'il diminue jusqu'à atteindre la valeur de juments non gravides.

L'activité de l'EPF est donc significativement différente entre les juments gravides et non gravides. De plus, elle peut être mise en évidence dès le deuxième jour suivant l'ovulation. La **mesure de l'activité de l'EPF** a donc été proposée comme un moyen de détecter à la fois la réussite d'une fécondation et la **viabilité de l'embryon**, dès 48 heures post-ovulation (254). Inversement, cette méthode pourrait être utilisée pour détecter une **mortalité embryonnaire précoce**. Cependant, le test d'inhibition de rosette utilisé pour mesurer l'activité de l'EPF est difficile à mettre en œuvre et n'est donc pas répandu en

pratique courante (21). Des essais ont été récemment entrepris pour mettre en place une technique facilement réalisable de mise en évidence de l'EPF dans le sérum de jument gravide, grâce à une technique ELISA (enzyme-linked immuno-sorbent assay), mais ils se sont révélés infructueux (180). De plus, l'existence de l'EPF n'est connue qu'à travers le test d'inhibition de rosette, puisqu'il n'a jamais été isolé ni structurellement identifié, ce qui met en doute sa réelle existence et limite les recherches à son sujet.

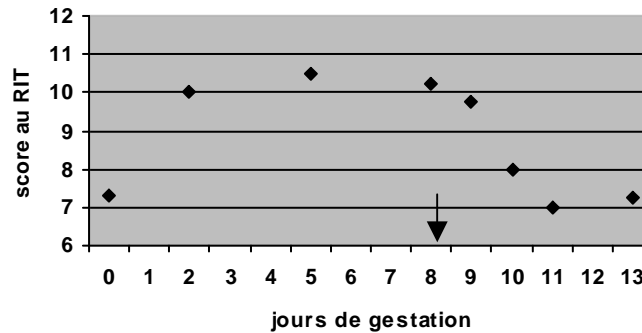


Figure 7. Score moyen au RIT chez les juments donneuses, avant et après récolte embryonnaire à J8 (flèche) (d'après Takagi *et al.*, 254)

II-2/ Progestérone

La mesure de la **concentration sérique ou plasmatique** de progestérone a été suggérée comme une méthode pour prévoir une mortalité embryonnaire imminente (241, 272). Cependant, il existe des **variations très importantes** des concentrations de progestérone selon le stade de la gestation, selon les individus et selon les laboratoires, qui rendent l'interprétation des résultats délicate (21). Shideler *et al.* (241) ont estimé la concentration de progestérone nécessaire au maintien de la gestation à environ 4 ng/mL*, mais selon leurs résultats et ceux d'autres auteurs (89, 236), les juments **supporteraient des chutes du taux de progestérone** (< 2 ng/mL) pendant plusieurs jours. Knowles *et al.* (166) estiment pour leur part qu'une concentration de progestérone d'environ 2,5 ng/mL est suffisante pour maintenir la gestation jusqu'à J25. Il semble donc peu indiqué de se baser sur une seule mesure du taux de progestérone pour estimer les chances de survie de l'embryon. D'autre part, la mise en évidence de concentrations basses en progestérone ne permet pas de

* 1 ng/mL = 3,2 nmol/L

déterminer l'origine de cette insuffisance : lutéolyse utéro-induite, déficit primaire de production lutéale, défaut de reconnaissance maternelle de la gestation etc. Quelle qu'en soit l'origine, lors de véritable lutéolyse précédant ou suivant la mort de l'embryon, le taux de progestérone chute brutalement **sous la valeur de 1 ng/mL** (90).

Lorsque la perte de gestation est plus tardive, après la mise en place des cupules endométriales, les **corps jaunes** peuvent parfois **persister** pendant toute la durée de sécrétion de l'eCG, la production lutéale de progestérone étant donc maintenue. Chez d'autres juments la lutéolyse a lieu à la suite de la mort du fœtus, malgré des concentrations élevées d'eCG (90, 150). D'autre part, d'après l'étude de Daels *et al.* (90), suite à l'induction de la mort fœtale par l'injection intracardiaque d'une solution de chlorure de potassium entre J44 et J62, la lutéolyse survient dans un délai très variable. En effet, chez les 18 juments ainsi traitées la mort du fœtus s'est produite dans les minutes suivant l'injection, alors que la chute de progestéronémie n'a eu lieu que 10 à 77 jours plus tard. De même, dans une étude de Jeffcott *et al.* (150), à la suite de l'induction de la mort de 10 fœtus à J45 par l'injection d'une solution de NaCl dans les sacs fœtaux, le taux de progestérone plasmatique a chuté à 2 ng/mL ou moins chez quatre juments entre J45 et J55, malgré la sécrétion d'eCG. L'origine de ces lutéolyses et la cause de ces délais variables n'ont pas pu être établies. Il est possible que les contractions utérines associées à l'expulsion de l'embryon ou du fœtus mort correspondent à une sécrétion de PGF2 α , elle-même responsable de la lutéolyse.

Enfin, à partir de J70-J100, lorsque ce sont les progestagènes sécrétés par l'unité fœto-placentaire qui assurent le maintien de la gestation, le dosage de la progestérone s'avère inutile pour attester du maintien ou de la perte de la gestation. En effet, le dosage de la progestérone n'interfère pas avec ces progestagènes et ne reflète donc pas les taux plasmatiques de progestagènes sécrétés par le placenta.

Le dosage de la progestérone pendant la phase fœtale n'apparaît donc pas comme une méthode fiable ni précoce de diagnostic d'une interruption de gestation.

II-3/ Œstrogènes conjugués

Les différents œstrogènes (plus de huit composés) produits au cours de la gestation peuvent être **libres** (non conjugués) ou associés à des sulfates essentiellement (**conjugués**). Ils sont retrouvés en grande quantité à la fois dans le sang et dans l'urine, mais au début de la gestation (jusqu'à J90 environ) la concentration des œstrogènes conjugués est nettement

supérieure à celle des œstrogènes libres, dont la sécrétion n'est pas modifiée par rapport à celle d'une jument non gravide (68, 118).

Le **sulfate d'œstrone**, un des œstrogènes conjugués produits au cours de la gestation, est détecté dans le sang et l'urine de la jument gravide à partir de J35 environ (162). Les concentrations d'œstrone sulfate sont en réalité le reflet de la production de son précurseur, la déhydroépiandrostérone (DHEA), par les gonades du fœtus (174). Le jeune conceptus équin produit en réalité des œstrogènes dès 12 jours de gestation environ, mais cette activité de synthèse n'est pas encore détectable dans le sang maternel. La première augmentation du taux plasmatique d'œstrogènes se produit vers **J35-J40**, lorsque les **cupules endométriales** commencent à sécréter l'eCG. Cette hausse initiale serait liée en partie à la stimulation du **corps jaune** par l'eCG (91, 93, 95). Cependant, Kasman *et al.* (151, 152) ont suggéré que la source principale de la production d'œstrogènes pendant le début de la gestation (de J44 à J89) serait représentée par **le fœtus ou ses annexes**, avec une participation secondaire des ovaires maternels. Le maintien et même l'augmentation des concentrations de sulfate d'œstrone en début de gestation dépendraient donc en grande partie du **développement fœtoplacentaire**. Jeffcott *et al.* (150), après l'injection à J45 d'une solution de NaCl dans les sacs fœtaux de 10 juments gravides, ont observé une diminution significative du taux plasmatique d'œstrone sulfate entre J48 et J55. Ils ont donc également suggéré que le maintien des concentrations maternelles plasmatiques d'œstrone sulfate nécessiterait la présence d'un fœtus vivant. Le dosage de ces concentrations a ainsi été proposé comme un moyen d'évaluer la santé et le bien-être du jeune fœtus à partir de 40 jours de gestation environ.

Darenius *et al.* (102) ont rapporté le cas d'une jument dont le fœtus était mort vers J50 mais était resté intact dans l'utérus pendant deux mois, les premières modifications échographiques n'étant survenues que quelques jours avant son avortement à J113. Le taux de sulfate d'œstrone plasmatique de cette jument devenait significativement plus faible que celui des juments gravides d'un fœtus viable à partir de J61, mais ne retombait au niveau basal du diœstrus que vers J100. Il a alors été suggéré que la production d'œstrogènes, après la mort du fœtus, soit **d'origine ovarienne** avec une conjugaison en œstrone sulfate **dans le placenta**. En effet, l'absence de signes échographiques de dégénérescence avant J103 permettait d'envisager que l'unité placentaire ait été encore viable malgré la mort du fœtus. Stabenfeldt *et al.* (250) ont mesuré les concentrations plasmatiques d'œstrogènes conjugués (OC) chez plusieurs juments gravides, afin d'évaluer la viabilité du fœtus entre 40 et 70 jours de gestation. Lors d'une gestation normale, le taux sanguin reste constant et faible jusqu'à J30, il

augmente pour atteindre son maximum vers J40 puis diminue à nouveau et reste à peu près stable jusqu'à J70, date à laquelle on observe une nouvelle augmentation (voir Figure 8). A la suite de l'administration d'endotoxine de *Salmonella typhimurium* à **J23 ou J36**, la mort du fœtus n'entraîne **pas de modification** des taux plasmatiques d'œstrogènes conjugués, tandis que la perte fœtale induite à **J55** est suivie d'un retour des taux sanguins d'OC aux **valeurs d'une jument non gravide**. Chez deux juments ayant reçu l'endotoxine à J51 et J65 **sans perdre leur gestation**, les concentrations d'OC ont montré une **diminution provisoire** pendant quelques jours avant un retour aux valeurs habituelles (voir Figure 9). L'administration d'endotoxine après J80 n'entraîne ni la mort du fœtus, ni de modifications des taux d'OC. Enfin, lorsque l'administration d'endotoxine avant J35 est accompagnée d'un **traitement progestatif** (altrenogest), 80 % des juments maintiennent leur gestation mais les taux d'OC **restent bas** jusqu'à J60 ; lorsque les juments sont pré-traitées avec un **AINS** (flunixin meglumine), les taux d'OC ont un **profil normal**. Dans une seconde expérience, la mort du fœtus est provoquée par l'injection intracardiaque de KCl entre J45 et J50. Dans ce cas, la concentration d'OC ne commence à diminuer que plusieurs jours (10 à 14 jours) après la mort du fœtus.

Il ressort donc de ces différentes expériences qu'**entre J35 et J70**, les concentrations d'OC reflètent davantage **la production d'œstrogènes par le corps jaune**, sous l'influence de l'eCG, que la viabilité du fœtus : en cas de lutéolyse (endotoxémie), que le fœtus soit mort ou non, les concentrations d'OC diminuent ; lorsque le fœtus meurt sans lutéolyse (injection intracardiaque), les taux d'OC restent élevés pendant plusieurs jours. **A partir de J70** en revanche, le fœtus participerait à la production d'œstrogènes et la mesure de leur concentration dans le plasma maternel permettrait **d'évaluer sa viabilité** (250).

Daels *et al.* (90) ont également montré qu'après l'induction de la mort fœtale par injection intracardiaque de KCl entre 44 et 62 jours de gestation, les taux d'OC urinaires semblent davantage diminuer en relation avec la survenue de la lutéolyse qu'avec la mort du fœtus.

En conclusion, la mesure du taux d'œstrone sulfate dans le sang ou l'urine maternels serait essentiellement utilisable pour **évaluer la santé du fœtus après 70 jours**. Le seuil de positivité permettant d'affirmer que la jument est gravide serait de l'ordre de 300 pg/mL dans le plasma et de 90 pg/mL dans l'urine (68). Selon Kasman *et al.* (151) et Daels *et al.* (87), le dosage de la **concentration urinaire d'œstrone sulfate** est plus précis que le dosage sérique. En effet, après le passage par les reins, les œstrogènes conjugués se retrouvent plus concentrés dans l'urine qu'ils ne l'étaient dans le sang. Ainsi, entre J33 et J39, les concentrations

urinaires d^{III}OC sont multipliées par cinq alors que les concentrations plasmatiques sont seulement doublées (87).

Cependant, peu de laboratoires effectuent le dosage du sulfate d^{III}œstrone en routine.

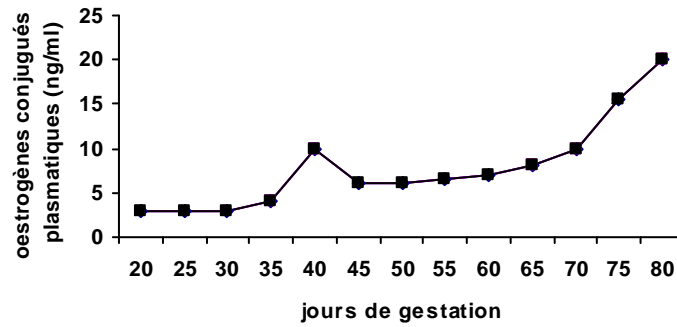


Figure 8. Taux plasmatique d'oestrogènes conjugués au cours d'une gestation normale (d'après Stabenfeldt *et al.*, 250)

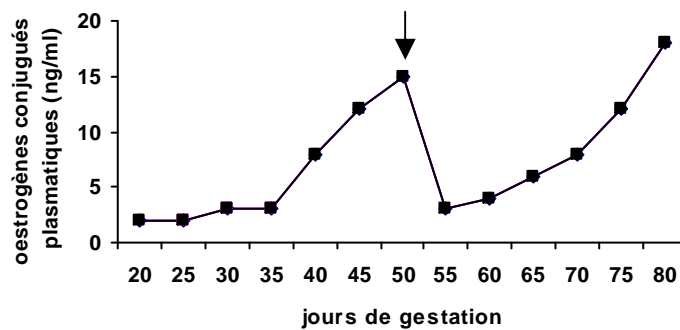


Figure 9. Taux plasmatique d'oestrogènes conjugués à la suite d'une injection d'endotoxine à J51 (flèche) chez une jument maintenant sa gestation (d'après Stabenfeldt *et al.*, 250)

II-4/ Œstrogènes totaux

La production des **œstrogènes libres** (œstrone, équiline, équilénine, oestradiol 17 β et 17 α) augmente à son tour de façon progressive à partir de **J90** environ, jusqu'à J200-J250. Cette sécrétion étant assurée par l'unité fœto-placentaire, le taux plasmatique d'œstrogènes totaux (œstrogènes libres et œstrogènes conjugués) est donc un bon témoin de la viabilité du fœtus à partir du quatrième trimestre de gestation, soit environ **100 jours** (118). Cette méthode est utilisable **en routine**, chaque laboratoire définissant un seuil au-delà duquel le diagnostic de gestation est positif (68).

Après le cinquième mois de gestation, les taux urinaires d'œstrogènes totaux peuvent également être mis en évidence par des tests simples comme la réaction de Cuboni. La positivité du test sur un échantillon d'urine permet alors de confirmer l'état gravidique (68, 118).

II-5/ Concentrations en zinc

Des variations des concentrations plasmatiques de zinc, de fer et de cuivre ont été rapportées en association avec les endotoxémies chez les ruminants (in 133). De plus, il a été montré que l'effet des endotoxines sur les concentrations plasmatiques de zinc est dose-dépendant (in 133). Les modifications des taux plasmatiques de zinc secondaires à l'endotoxémie pourraient être régies, en partie, par la décharge de PGF2 α .

C'est pourquoi Graham *et al.* (133) ont étudié les relations entre l'induction d'un avortement, à l'aide d'un analogue de la PGF2 α , au cours du premier trimestre de gestation et les **concentrations plasmatiques de fer, zinc et cuivre** chez la jument. Quatre juments entre 80 à 100 jours de gestation ont donc reçu des injections quotidiennes de cloprosténol, un analogue de la PGF2 α , jusqu'à l'expulsion du fœtus. Les quatre avortements ont eu lieu entre 40 et 56 heures après la première injection. Chez toutes ces juments les **concentrations plasmatiques de zinc** étaient significativement **plus faibles** et le **rapport cuivre/zinc plus élevé** que la moyenne 12 heures après chaque injection de cloprosténol. Il a donc été suggéré que la mesure des concentrations circulantes de zinc et du rapport cuivre/zinc pourrait être utile pour prédire une perte fœtale chez la jument. Cependant, les mécanismes responsables de cette chute du zinc plasmatique en association avec le cloprosténol ou la PGF2 α sont mal connus et le nombre d'animaux impliqués dans cette étude (n = 4) est insuffisant pour tirer des conclusions définitives. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires afin de

déterminer s'il est possible de fixer une valeur au-delà de laquelle il serait certain que la jument présente un risque d'avortement. D'autre part, les auteurs suggèrent que les concentrations de certains facteurs, comme les interleukines 1 et 6 ou le TNF (Tumor Necrosis Factor), reflétant encore davantage la sévérité d'une inflammation, devraient être évaluées comme valeurs prédictifs des avortements précoces.

III/ DEMARCHE DIAGNOSTIQUE FACE A UNE MORTALITE EMBRYONNAIRE OU FŒTALE PRECOCE

Dans la majorité des cas, les interruptions précoces et sporadiques de gestation ne donnent pas lieu à la mise en œuvre d'une démarche diagnostique particulière. La jument est généralement remise à la reproduction dans des conditions sensiblement similaires à celles du dernier cycle exploité. Cependant, lorsqu'une jument présente des pertes embryonnaires ou fœtales précoces à répétition, il peut être intéressant de suivre une démarche diagnostique plus rigoureuse afin de pouvoir mettre en œuvre les mesures prophylactiques nécessaires et de déterminer s'il existe une possibilité de traitement.

III-1/ Commémoratifs et anamnèse

Un certains nombres de renseignements doivent être connus du vétérinaire afin que celui-ci puisse orienter son diagnostic et rechercher la cause de la perte embryonnaire ou fœtale. Ainsi, les points suivants concernant la mère devront être explorés (51, 173, 259) :

- ✎ Environnement, mode de vie, sources possibles de stress
- ✎ Alimentation et abreuvement
- ✎ Historique reproducteur et médical, âge de la jument, date du dernier poulinage—
- ✎ Stade de gestation ou jour de l'ovulation
- ✎ Technique et calendrier de reproduction : saillie, IA en sperme frais, réfrigéré ou congelé, avant ou après l'ovulation, méthode de détection des chaleurs—
- ✎ Signes cliniques éventuels observés avant et après l'interruption de la gestation
- ✎ Atteinte d'autres juments gravides dans le troupeau
- ✎ Historique du troupeau : statut vaccinal, présence de maladies, introduction de nouveaux animaux—

III-2/ Examen clinique de la jument

Un **examen clinique complet** doit être mis en œuvre sur la jument avortée, sans se limiter au seul tractus génital. De plus, il est recommandé de réaliser **deux prises de sang** à deux semaines d'intervalle, sur la poulinière concernée et éventuellement les autres juments du troupeau, pour la recherche sérologique cinétique d'un éventuel agent infectieux (173).

L'**examen gynécologique** doit comporter une palpation et une échographie transrectales de l'utérus et des ovaires, un examen direct du vagin et du col utérin au vaginoscope, ainsi qu'un examen digital du col. Des **biopsies utérines et des prélèvements du contenu de l'utérus** peuvent aussi être réalisés pour la mise en œuvre de cultures bactériologiques et fongiques ainsi que la réalisation d'un examen histologique et cytologique (173). Les biopsies utérines sont particulièrement indiquées dans le cas des pertes de gestation à **répétition entre J40 et J50**, au moment où la placentation doit normalement se mettre en place, puisqu'elles permettent d'établir un diagnostic de la sévérité des lésions et un pronostic sur l'avenir reproducteur de la jument.

Lorsque les facteurs environnementaux, la gestion de la jument, ses examens clinique et gynécologique ne semblent pas pouvoir expliquer la perte de gestation, en particulier s'il s'agit de pertes embryonnaires à répétition, il peut être intéressant de **mesurer les profils de progestérone** pendant les trois à quatre premières semaines de gestation. Les résultats peuvent donner des indications sur l'origine éventuelle de ces pertes et aider au choix du traitement optimal à mettre en œuvre (101).

III-3/ Examen direct de l'embryon, du fœtus et des annexes

La mort du fœtus peut résulter en **l'expulsion** du fœtus et de ses annexes dans le milieu extérieur, ou leur **rétenion** dans l'utérus suivie d'une autolyse ou d'une momification. **Après 70-80 jours**, le maintien de la gestation étant lié à la production de progestagènes par l'unité fœto-placentaire, la mort fœtale est généralement suivie d'une expulsion rapide d'un **fœtus peu autolysé**. La rétention des pièces solides et des liquides résultant de la mort embryonnaire ou fœtale précoce peut durer plusieurs semaines à plusieurs mois (90, 131). Une partie de ces débris semble pouvoir être lentement **résorbée** par l'utérus, en particulier les liquides embryonnaires et fœtaux ; l'**expulsion** des produits restants se produirait à travers le col utérin, lorsque celui-ci s'ouvre, à la faveur du retour en œstrus le plus souvent (90, 128,

131). En effet au cours de l'œstrus, les sécrétions utérines, le relâchement du col et les contractions du myomètre facilitent l'élimination de tous les débris persistant dans l'utérus (90). Cependant, l'expulsion de ces débris embryonnaires nécrotiques à travers le col utérin est rarement observée et les parts relatives de la résorption et de l'expulsion restent à déterminer. La **momification** du fœtus se produit lorsque les liquides fœtaux sont résorbés alors que les membranes fœtales restent dans l'utérus. Cette situation est assez rare et se produit le plus souvent lors de **gestation gémellaire**, quand l'un des deux fœtus meurt alors que le second est viable et maintient la gestation (259). Le fœtus momifié est alors expulsé au cours de l'avortement ou de la naissance du second jumeau. Les cas de momification d'un fœtus unique sont rares mais peuvent se produire, par exemple, lorsque le fœtus est mort et que la gestation est maintenue artificiellement par supplémentation progestative (259).

Il est donc difficile, lorsque l'interruption de la gestation a lieu avant 70 jours environ, d'obtenir des produits d'avortement analysables. Généralement l'embryon ou le fœtus n'ont pas été retrouvés par l'éleveur ou sont trop modifiés pour pouvoir réaliser les examens de laboratoire. Lorsque le produit de l'avortement est disponible, il doit donc être envoyé le plus rapidement possible au laboratoire afin de limiter les modifications d'autolyse qui peuvent interférer avec l'établissement du diagnostic. L'idéal est alors de fournir l'ensemble des produits avortés : fœtus entier, annexes placentaires et éventuellement liquide intra-utérin. Ces différents prélèvements pourront alors être soumis à des **examens histologiques, cytologiques, bactériologiques et virologiques**, voire à la réalisation d'un caryotype. Il est également possible de prélever du sérum fœtal (51, 173).

BILAN

Les différents **signes échographiques** indicateurs d'un risque de perte embryonnaire ou fœtale précoce sont nombreux. Il est ainsi possible de mettre en évidence un ou plusieurs des éléments suivants :

- ✂ présence d'une accumulation liquidienne dans la lumière utérine
- ✂ vésicule embryonnaire de forme irrégulière
- ✂ vésicule de taille anormale
- ✂ arrêt de développement
- ✂ mobilité de la vésicule prolongée au-delà de 16-17 jours de gestation
- ✂ déplacement de la vésicule après son immobilisation
- ✂ œdème de l'endomètre
- ✂ absence de détection de l'embryon proprement dit dans la vésicule
- ✂ ralentissement ou arrêt des battements cardiaques

La connaissance de ces différentes images échographiques anormales permet, lors d'un examen de routine par exemple, de suspecter une souffrance embryonnaire ou fœtale et de mettre en place rapidement les mesures prophylactiques nécessaires.

Des **examens de laboratoire** peuvent également être mis en œuvre pour évaluer la viabilité du fœtus et les risques de perte de gestation. Il est ainsi possible, en routine, de rechercher chronologiquement :

- ✂ le taux sanguin de progestérone, entre J16-J21 et J40
- ✂ le taux sanguin ou urinaire de sulfate d'œstrone, à partir de J70
- ✂ le taux plasmatique d'œstrogènes totaux, à partir de J100
- ✂ les œstrogènes urinaires, à partir de J150

Cependant, **le plus souvent**, la perte embryonnaire ou fœtale précoce est détectée *a posteriori*, lorsque le conceptus qui avait été mis en évidence au cours d'un examen précédent n'est plus visible à l'échographie. Lorsqu'il s'agit d'un cas sporadique, il est rare qu'une démarche particulière soit mise en œuvre pour aboutir à un diagnostic étiologique. En revanche, lorsqu'il s'agit d'un phénomène récurrent, il peut être utile de réaliser un ensemble d'examens et de prélèvements afin de déterminer l'origine du problème. En particulier, la réalisation de **biopsies utérines** chez une jument subfertile permet d'établir la sévérité des lésions et de donner un pronostic sur l'avenir reproducteur de la jument.

Deuxième partie : Etude clinique des pertes embryonnaires et fœtales précoces

Pronostic

Face à la détection d'une perte embryonnaire ou fœtale précoce chez une jument, l'éleveur peut s'interroger sur le pronostic d'établissement et de maintien d'une nouvelle gestation avant la fin de la saison de reproduction. En effet, si la jument n'est pas gravide en fin de saison de reproduction, l'objectif d'un poulain par jument et par an ne peut pas être atteint et la perte économique pour l'élevage est conséquente. Plusieurs études ont montré que la **fertilité** des chaleurs suivant une perte embryonnaire ou fœtale précoce était tout à fait **normale** (80, 100, 103, 283, 286). Dans la mesure du possible, l'étiologie de l'avortement doit être déterminée et les traitements adéquats doivent être entrepris. En revanche, la perte précoce d'un embryon ou d'un fœtus peut **diminuer le nombre de cycles exploitables** pour établir une nouvelle gestation au cours de la saison. Lorsque l'embryon meurt avant l'émission des signaux anti-lutéolytiques, l'intervalle interovulatoire est le même qu'en l'absence de gestation : la jument présente rapidement un nouvel œstrus, ce qui explique que la perte passe souvent inaperçue. La jument peut donc être à nouveau saillie ou inséminée sur cet œstrus et la perte de temps est minimale. Lorsque la mort embryonnaire ou fœtale a lieu après l'émission des signaux anti-lutéolytiques, en revanche, un syndrome complexe de **pseudogestation** peut parfois se mettre en place et ainsi anéantir les chances d'obtenir rapidement une nouvelle gestation.

I/ PROBABILITE D'ETABLISSEMENT D'UNE NOUVELLE GESTATION

Chevalier-Clément et Abgrall (79) ont mis en évidence, dans une enquête concernant plus de 2000 juments, la **répétabilité** des pertes fœtales entre J44 et le terme: 17 % des juments ayant des antécédents d'avortement, contre 8 % des juments n'ayant jamais avorté, ont interrompu leur gestation l'année de l'étude. Les différents facteurs favorisant la mortalité fœtale rapportés dans cette étude (présence de kystes utérins, augmentation de l'âge et de la parité, antécédents d'avortements) suggéraient que des **affections utérines chroniques** pouvaient être mises en jeu. Dans une étude de Woods *et al.* (286), la fertilité de 31 chaleurs survenant après une perte de gestation (détectée entre deux et plus de huit semaines post-ovulation), a été analysée : 65 % des cycles ont permis d'établir une nouvelle gestation mais 40 % de ces gestations ont échoué à leur tour entre deux et huit semaines. Selon Woods *et al.* (286), ces résultats suggèrent que les juments présentant des avortements à répétition, soit conçoivent des **embryons anormaux**, soit souffrent de **modifications utérines** telles que la gestation est impossible. De même, Ginther *et al.* (132) ont mis en évidence, chez des juments ayant subi une perte embryonnaire entre J11 et J15, que le taux de pertes au cours de la gestation suivante était supérieur (50 %) à celui du lot témoin (25 %), indiquant un phénomène de répétition.

Cependant, d'autres rapports n'ont pas mis en évidence ce caractère répétable. Dans une étude de terrain (283), les juments ayant un historique de perte de gestation ne présentaient pas davantage de mortalité entre J14 et J52 que les juments sans commémoratif de perte (22 % contre 23 % respectivement). Les causes de ces pertes de gestation ne semblaient donc **pas répétables ou chroniques**. D'autre part, lorsque les juments ayant perdu une gestation étaient à nouveau saillies sur les cycles suivants, le taux de gestation à J14 et le taux de pertes entre J14 et J52 étaient similaires à ceux des juments n'ayant pas précédemment subi de mortalité embryonnaire. De la même manière, Darenius *et al.* (100) ont étudié, au cours d'une saison, 15 juments ayant perdu leur gestation deux à huit fois au cours des six années précédentes. Chez les 15 juments, le premier diagnostic de gestation était positif et 10 d'entre elles ont mené leur gestation normalement. Les cinq juments restantes ont avorté une ou deux fois puis ont réussi à mener une gestation à terme, dont quatre à l'aide d'un traitement médical. Il semble que ces bons résultats, comparés à l'historique des juments, aient été liés à la **bonne gestion des juments** : alimentation, programme

d'insémination, diminution des facteurs de stress et traitement éventuel des endométrites. Une autre étude de Darenius *et al.* (103) a donné des résultats similaires.

II/ PSEUDOGESTATION LORS DE PERTE AVANT J40

La pseudogestation est définie comme le développement et le maintien de la **tonicité utérine**, ainsi que le maintien du **corps jaune**. La tonicité de l'utérus peut être évaluée par palpation transrectale et le maintien du corps jaune par l'échographie des ovaires et le dosage de la progestéronémie. La pseudogestation fait généralement suite à la mort de l'embryon ou du fœtus, après que celui-ci ait bloqué le mécanisme de lutéolyse utéro-induite et que le développement de la tonicité utérine ait débuté (120). Aucune pseudogestation ne se met donc en place lorsque la perte embryonnaire ou fœtale est liée à un facteur qui provoque la lyse du CJ (endométrite par exemple).

Dans une étude de Bergfelt *et al.* (39), une minorité des pertes embryonnaires avant J20 (23 %) était associée au maintien du corps jaune. De même, dans une autre étude, Ginther *et al.* (131) ont rapporté que seules 26 % des pertes entre J11 et J15 et 33 % des pertes entre J15 et J20 étaient associées au maintien du CJ. La majorité des **pertes embryonnaires avant J20** ne provoque donc **pas de pseudogestation**.

Parmi les pertes survenues avant J20 et associées à un maintien du corps jaune, Bergfelt *et al.* (39) ont remarqué que certaines avaient lieu **avant J15**. Chez l'une de ces juments, les concentrations de progestérone circulante diminuaient au moment de la perte et se stabilisaient par la suite à des valeurs basses mais néanmoins suffisantes pour retarder le retour en chaleurs. De même, Ginther (127) a mis en évidence une pseudogestation chez cinq juments parmi 19 ayant perdu leur embryon **entre J11 et J15**. Ces résultats suggèrent que **la vésicule, ses débris ou ses produits** peuvent rester dans l'utérus suffisamment longtemps après la mort de l'embryon pour **bloquer la lutéolyse** utéro-induite (39, 120). Il a ainsi été montré qu'après la rupture manuelle de vésicules embryonnaires par voie transrectale entre J12 et J14, la lutéolyse est bloquée comme dans une gestation normale. Toutes les juments deviennent pseudogravidés même lorsque les restes de la vésicule ne sont pas visibles à l'échographie après la rupture (122). En revanche, la récolte de la vésicule embryonnaire par lavage utérin à J14 ne permet pas le maintien du CJ.

Les pertes embryonnaires et fœtales se produisant **après J20** sont quant à elles majoritairement associées à la **mise en place d'une pseudogestation**. En effet, à ce stade, la lutéolyse a été complètement bloquée par la vésicule embryonnaire qui est alors immobilisée dans l'utérus. Dans l'étude de Bergfelt *et al.* (39), huit juments ayant perdu leur gestation après J20 présentaient un intervalle inter-œstrus supérieur à 30 jours. Chez quatre de ces juments, les concentrations de progestérone circulante étaient maintenues après la mort de l'embryon. Ginther *et al.* (131) ont mis en évidence une incidence des pseudogestations de 100 % lorsque les pertes ont lieu entre J20 et J40. Cette période de pseudogestation associée au maintien du corps jaune dure alors jusqu'à **60 jours post-ovulation** environ (119). Il est généralement admis que les tissus embryonnaires ou fœtaux, ne pouvant pas être expulsés à travers le col utérin qui reste donc rigide et fermé, dégèrent et sont résorbés dans l'utérus (90).

En conclusion, lorsque la perte embryonnaire a lieu **avant le blocage de la lutéolyse**, c'est-à-dire avant 15 à 20 jours environ, le corps jaune est lysé comme au cours d'un cycle normal et le **retour en œstrus** a lieu une **vingtaine de jours après les chaleurs précédentes**. L'intervalle interovulatoire est alors de 20 à 30 jours environ (39). Dans ce cas la perte embryonnaire peut parfois passer inaperçue.

En cas d'établissement d'une **pseudogestation**, le corps jaune peut persister plusieurs semaines à plusieurs mois, retardant d'autant le retour en chaleurs de la jument. Celle-ci est généralement considérée comme gravide, après un ou deux diagnostics de gestation précoces positifs et **la manifestation d'un nouvel œstrus n'est donc pas recherchée**. Ainsi, lorsque l'éleveur ou le vétérinaire se rendent compte que la jument est vide, la saison de reproduction est souvent trop avancée et la jument peut être rentrée en anœstrus saisonnier. La **perte économique** est alors importante puisque la saison de reproduction est perdue. Dans le cas où le retour en chaleurs est détecté avant la fin de la saison, le nombre de cycles exploitables est de toute façon diminué et donc les chances d'établir une nouvelle gestation sont moindres.

III/ PSEUDOGESTATION LORS DE PERTE APRES J40

La mort du fœtus **après l'établissement des cupules endométriales** est généralement suivie d'un syndrome de **pseudogestation** complexe. Ginther *et al.* (131) ont rapporté un cas de mort fœtale à J56 : les débris et les liquides fœtaux restaient détectables à l'échographie

jusqu'à J117, c'est-à-dire deux mois après la mort du fœtus. La jument commençait alors à montrer des signes d'œstrus. Dans une autre étude (98), l'induction expérimentale d'une endotoxémie à J53 provoquait la lutéolyse du CJ primaire et la mort du fœtus. Cependant, avant que le fœtus ne soit expulsé hors de l'utérus, un corps jaune supplémentaire se mettait en place et la jument entraînait en pseudogestation. Darenius *et al.* (102) ont réalisé des observations similaires chez une jument à la suite de la mort spontanée de son fœtus vers J50. Chez cette jument, le fœtus et ses annexes étaient expulsés à travers le col utérin ouvert et relâché, 113 jours après l'ovulation. Enfin, Daels *et al.* (90) ont montré que l'induction de la mort fœtale par injection intracardiaque de KCl entre J44 et J62 est suivie d'une pseudogestation de durée variable et imprévisible. La tonicité de l'utérus et du col utérin est maintenue tandis que le fœtus subit une autolyse et une déshydratation progressives. Le conceptus et ses annexes sont ensuite expulsés hors de l'utérus au cours du nouvel œstrus, 20 à 60 jours après la mort fœtale.

Une fois que les cellules du trophoblaste se sont établies dans l'endomètre maternel, la mort du fœtus ne semble pas perturber le fonctionnement des cupules endométriales. Il a cependant été rapporté que les taux d'eCG seraient plus faibles après une perte fœtale que lors d'une gestation normale (150). En présence des cupules endométriales, la mort du fœtus peut donc être suivie d'un **maintien du CJ** pendant toute la durée d'activité des cupules. Chez d'autres juments, la lutéolyse se produit après la perte fœtale malgré des taux élevés d'eCG et la production de progestérone cesse (90). Daels *et al.* (90) rapportent cependant qu'une partie des juments manifestant un œstrus, malgré la production d'eCG, ne présentent **pas d'ovulation** pendant cet œstrus. Il est possible que les follicules, sous l'influence de l'eCG, se lutéinisent sans ovuler (80). D'autres juments ovulent mais présentent des **cycles irréguliers** pendant toute la période de production de l'eCG (90). Il a également été décrit des cas où la jument ovule sans manifester de comportement d'œstrus (223).

En conclusion, la **mort du fœtus entre 40 et 100 jours** de gestation, c'est-à-dire après la mise en place des cupules endométriales, est généralement suivie d'un **anœstrus de durée variable** (plusieurs semaines à plusieurs mois, voire une année entière) ou de **cycles irréguliers et/ou anovulatoires** pendant la période de sécrétion de l'eCG. Comme nous l'avons vu précédemment avec les pertes embryonnaires, cet état de pseudogestation complexe diminue les chances d'obtenir une nouvelle gestation au cours de la saison de reproduction.

BILAN

Il semble que les juments ayant subi une ou plusieurs mortalité(s) embryonnaire(s) ou fœtale(s) ne soient pas systématiquement prédisposées aux avortements à répétition. Les différences mises en évidence entre les études présentées ci-dessus montrent que le caractère répétable des pertes de gestation tient essentiellement à l'étiologie de ces pertes, ou au hasard, mais n'est pas obligatoirement inhérent à la jument. Un examen minutieux de la poulinière s'impose malgré tout afin de détecter et si possible de traiter l'origine de la perte (par exemple une inflammation utérine chronique) avant de remettre la jument à la reproduction. Lorsqu'une jument a présenté une perte embryonnaire ou fœtale, les chances **d'obtenir une gestation viable** sur les saisons ou les cycles suivants ne sont donc pas nulles et ne doivent pas être abandonnées.

En revanche, à la suite d'une perte de gestation il est possible que l'exploitation de la jument soit retardée du fait de la mise en place éventuelle d'un syndrome de **pseudogestation**. Lorsque le retour en chaleur a lieu avant la fin de la saison de reproduction, il est possible d'espérer l'établissement d'une nouvelle gestation malgré un nombre réduit de cycles exploitables ; cependant, l'anœstrus peut parfois persister des mois voire une année entière, ou être suivi de cycles anormaux, irréguliers et parfois anovulatoires.

Deuxième partie : Etude clinique des pertes embryonnaires et fœtales précoces

Prophylaxie

Comme nous l'avons vu, les causes de mortalité embryonnaire et fœtale précoce sont le plus souvent **multifactorielles**, les mesures de prévention correspondantes sont donc multiples et il n'existe pas de schéma unique. Malheureusement, certains arrêts de gestation ne peuvent pas être évités : c'est le cas par exemple lorsque l'ovocyte ou l'embryon sont intrinsèquement défectueux. En revanche, dans certaines situations, des mesures correctives peuvent être entreprises afin d'éviter ces pertes embryonnaires et fœtales. La mise en place de mesures prophylactiques au cours des gestations à risque (gestations gémellaires, juments subfertiles—) permet ainsi d'augmenter les chances de succès de ces gestations.

Nous envisagerons successivement la prévention des facteurs embryonnaires, avec le cas particulier de la gestation gémellaire puis la prévention des facteurs maternels.

I/ PREVENTION DES FACTEURS EMBRYONNAIRES : GESTION DES GESTATIONS GEMELLAIRES

Comme nous l'avons vu précédemment, l'établissement d'une gestation gémellaire est le plus souvent à l'origine d'une perte embryonnaire ou fœtale, il n'est donc pas souhaitable de laisser évoluer ce type de gestation. Le diagnostic de gémellité doit donc être établi **le plus précocement possible**, entre 11 et 15 jours post-ovulation, afin de pouvoir intervenir tôt dans la gestation. Il est même souhaitable de diagnostiquer les ovulations multiples et de porter une attention particulière aux gestations qui en résultent. Pour cela, un **suivi échographique de la croissance folliculaire** doit être réalisé et les éventuelles ovulations asynchrones doivent être recherchées (67).

Plusieurs situations peuvent compliquer la détection précoce d'une gestation gémellaire (19) : la présence de **kystes** endométriaux, un diagnostic de gestation **trop précoce** au cours duquel une des deux vésicules est encore trop petite pour être détectée à l'échographie, l'**examen incomplet** de l'utérus, une **mauvaise image** échographique et enfin le cas de **vésicules jumelles accolées** non distinguables. Le praticien doit donc être attentif à ces pièges du diagnostic de la gestation gémellaire.

I-1/ Etablissement du diagnostic avant J15-J16

Lorsque le diagnostic de gestation gémellaire est établi avant la fixation des vésicules, c'est-à-dire **avant J15-J16**, il est recommandé d'**écraser** manuellement, par voie transrectale, une des deux vésicules (67). Selon Newcombe (206), l'écrasement de la plus petite des deux vésicules, généralement la moins viable, aboutirait à un taux de succès plus important. Cependant, la taille des vésicules dépend de leur âge et lors d'ovulation asynchrone l'embryon le plus vieux et donc le plus grand est parfois moins viable que l'embryon le plus jeune qui apparaît plus petit. L'écrasement manuel pendant la phase de mobilité est efficace dans 80 à 100 % des cas (263).

I-2/ Etablissement du diagnostic entre J16 et J30

Lorsque le diagnostic de gestation gémellaire est plus tardif, **entre J16 et J30**, plusieurs cas de figure peuvent être envisagés (67) :

- ✂ Si chaque vésicule est fixée dans une corne différente (**gestation bicornuale**), l'**écrasement** manuel d'une des deux vésicules peut être pratiqué **avant J30**. En effet, le taux de succès de l'écrasement manuel d'une vésicule est plus important (70 à 90 % environ) lorsque celui-ci est réalisé avant le trentième jour de gestation (125) ;
- ✂ Si les deux vésicules sont fixées dans la même corne (**gestation unicornuale**), il est possible d'attendre une éventuelle **résorption spontanée** (jusqu'à 90 % des cas) en surveillant la gestation par échographie. Dans la cas de jumeaux collés, l'écrasement manuel est délicat et l'efficacité ne serait que de 50 % environ (263). En début de saison de reproduction, l'**induction de l'avortement** des deux vésicules, d'emblée, par une injection de PGF2 α ou d'un analogue de synthèse peut aussi être proposée ;
- ✂ Lorsque la gestation est **unicornuale** et qu'**aucune résorption** spontanée ne se produit avant J30, il faut soit **induire l'avortement** par une injection de PGF2 α ou d'un analogue

de synthèse, puis surveiller le retour en chaleurs, soit tenter une **ponction échoguidée** d'une des deux vésicules. L'alloctésie transvaginale est une technique en cours d'évaluation, qui pourrait être utilisée aussi bien dans le cas de jumeaux collés que séparés, avant ou après J30, si les prochaines études confirment son efficacité (263).

I-3/ Etablissement du diagnostic après J35

Lorsque le diagnostic de gestation gémellaire est réalisé **après J30-J40**, trois possibilités s'offrent au praticien (67) :

- ✂ **Laisser évoluer** naturellement la gestation sachant que les chances de mise bas d'un ou deux jumeau(x) sont réduites ;
- ✂ A ce stade, **l'écrasement manuel** semble donner des résultats plus aléatoires, son efficacité serait de 25 % seulement lorsqu'il est réalisé entre J31 et J45 (263) ;
- ✂ Proposer **l'induction de l'avortement** en précisant que les risques d'anœstrus prolongé sont importantes du fait de la mise en place et de la persistance des cupules endométriales ;
- ✂ Essayer de réduire une des deux vésicules embryonnaires grâce à une **ponction échoguidée**, sous contrôle échographique, par voie vaginale. L'alloctésie transvaginale serait néanmoins plus efficace lorsqu'elle est réalisée à un stade précoce, avant J40-J45 (263).

D'autres méthodes ont été proposées pour réduire les gestations gémellaires pendant la période fœtale : restriction alimentaire de la jument (269), réalisation de lavages utérins, injection intracardiaque de chlorure de potassium échoguidée par le creux du flanc ou encore exérèse chirurgicale d'un fœtus (19, 67, 263). La **restriction alimentaire** de la mère n'est pas mise en œuvre en pratique car les résultats sont très aléatoires et la technique est critiquable sur le plan éthique. La réalisation de **lavages utérins** induit un avortement systématique mais, comme lors d'induction de l'avortement à l'aide de prostaglandines, le retour à la cyclicité est incertain (263). La technique **d'injection intracardiaque** de KCl est en cours d'évaluation mais les résultats préliminaires donnent une efficacité inférieure à 40 % (263). **L'exérèse d'un fœtus** semble montrer une efficacité nulle en cas de jumeaux collés mais pourrait donner de très bons résultats en cas de jumeaux séparés (70-80 %). Là encore, les résultats devront être confirmés par d'autres études (263). Cependant, ces deux dernières procédures sont plus lourdes à mettre en œuvre et les résultats restent encore aléatoires.

Allen a suggéré que la gémellité chez la jument aurait une **base génétique** (7). Ainsi, la réduction iatrogène des gestations gémellaires en gestations simples permettrait de donner naissance à des pouliches qui portent le(s) gène(s) associé(s) à la gémellité. A court terme, le bénéfice de ces manœuvres est d'augmenter le taux de poulinage des juments concernées mais à long terme l'incidence des conceptions de gestations gémellaires dans la population pourrait augmenter.

BILAN

En pratique, afin d'obtenir les meilleurs résultats en limitant les pertes embryonnaires et fœtales liées à la gémellité, la conduite à tenir suivante peut être proposée (263) :

- **Diagnostic pendant la phase de mobilité** => écrasement manuel d'une vésicule à un moment où les jumeaux sont séparés
- **Diagnostic entre J16 et J30-J35**
 - ✍ *jumeaux collés* => attente d'une résorption spontanée ou déclenchement d'un avortement à l'aide de PGF2 α en l'absence de résorption à J30
 - ✍ *jumeaux séparés* => écrasement manuel (éventuellement suivi d'une administration d'AINS) ou déclenchement d'un avortement à l'aide de PGF2 α en début de saison de reproduction
- **Diagnostic après J35**
 - ✍ *jumeaux collés* => attente d'une résorption spontanée ou écrasement manuel (l'écrasement étant peu efficace), ou déclenchement d'un avortement à l'aide de PGF2 α ou de lavages utérins en début de saison (retour incertain à la cyclicité)
 - ✍ *jumeaux séparés* => écrasement manuel (peu efficace) ou déclenchement d'un avortement à l'aide de PGF2 α ou de lavages utérins en début de saison (retour incertain à la cyclicité)

Les autres techniques (allocentèse transvaginale, injection intracardiaque de KCl, exérèse d'un fœtus) pourraient être supérieures aux techniques traditionnelles dans certains cas mais elles sont actuellement en cours d'évaluation.

II/ PREVENTION DES FACTEURS MATERNELS

II-1/ Gestion des juments âgées subfertiles

Certaines juments ne parviennent pas à produire de poulain malgré des tentatives répétées de mise à la reproduction et représentent donc un manque à gagner important pour l'éleveur. Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit généralement de juments âgées et subfertiles. Le **potentiel génétique** de ces juments peut cependant être important et il est donc nécessaire de mettre en œuvre des solutions alternatives pour réussir à l'exploiter. Il a été proposé que les embryons issus de ces juments subfertiles, qui présentent des mortalités embryonnaires à répétition, soient **transférés à des juments plus jeunes**, dont le tractus reproducteur ne présente pas de modifications pathologiques (289). Cependant, les gestations résultant de ces transferts embryonnaires ne peuvent se dérouler normalement et donner naissance à des poulains viables que lorsque l'embryon lui-même est normal au moment de la récolte et du transfert. Or, comme nous l'avons vu, les juments âgées subfertiles fournissent souvent des ovocytes anormaux et donc des embryons porteurs d'anomalies morphologiques et/ou fonctionnelles inhérentes. Le **transfert embryonnaire** à partir de juments âgées subfertiles vers des juments jeunes et saines n'est donc indiqué **qu'en présence d'un embryon normal**, avant que celui-ci ne soit endommagé de façon irréversible par un environnement utérin inadapté. Afin de soustraire totalement l'embryon à l'environnement maternel chez les juments âgées et/ou subfertiles, il a également été proposé de réaliser des **fécondations *in vitro*** sur des ovocytes issus de **ponction folliculaire échoguidée**. Par la suite, le zygote obtenu peut être transféré à une jument saine. Il est également possible, après avoir recueilli l'ovocyte par ponction folliculaire, de réaliser un **transfert intratubaire** de gamètes (GIFT) et d'obtenir une fécondation *in vivo* chez la receveuse saine. Là encore, l'intérêt de la mise en œuvre de ces techniques réside sur le postulat que l'ovocyte de départ n'est pas porteur d'anomalies intrinsèques.

Les juments dont la biopsie de l'endomètre indique des **lésions sévères de fibrose périglandulaire** par exemple, classées dans la catégorie III de Kenney et Doig (160), peuvent être candidates pour devenir donneuses d'ovocyte ou d'embryon. Cependant, lorsque la mise en œuvre de ces différentes techniques de reproduction assistée n'est pas réalisable, pour des raisons techniques ou financières, il faut envisager de **réformer** ces juments de la filière de reproduction car elles représentent alors des non-valeurs économiques.

II-2/ Gestion du post-partum

Comme nous l'avons vu précédemment, la mise à la reproduction sur la chaleur de lait donne souvent de mauvais taux de gestation, du fait de nombreuses pertes embryonnaires.

Selon Loy (177), la mise à la reproduction d'une jument dès le premier œstrus post-partum ne diminue pas ses chances de concevoir lors des chaleurs suivantes. De plus, l'intervalle entre le poulinage et l'établissement d'une nouvelle gestation est plus court (environ 18,5 jours) chez les juments saillies dès le premier œstrus qu'à partir du second. Il ne serait donc pas préjudiciable d'**utiliser la chaleur de lait lorsque plusieurs saillies ou inséminations sont possibles** : le taux de poulinage final ou le taux de gestation en fin de saison restent les mêmes et les chances de maintenir un rythme d'un poulain par an sont augmentées. En revanche, lorsque la disponibilité de l'étalon ou de la semence sont limitées, il serait préférable d'attendre le second œstrus post-partum, au cours duquel les chances de conception sont meilleures (154, 177).

Afin de déterminer si une jument peut être saillie ou inséminée lors de la chaleur de poulinage, il a été proposé d'utiliser des **critères morphologiques** qui reflèteraient la capacité physiologique de la mère à établir une nouvelle gestation. Cependant, Loy (177) a rapporté que la taille de l'utérus n'avait aucune valeur pour prédire la possibilité de conception aux chaleurs de lait. De même, Katila *et al.* (154) ont examiné différents paramètres par palpation trans-rectale, échographie et examen au vaginoscope (taille, fermeté, aspect et contenu de l'utérus, aspect du col et du vagin, sécrétions vaginales) sans mettre en évidence de relation entre ces paramètres et la fertilité lors d'insémination à la chaleur de poulinage.

Dans le but d'améliorer l'efficacité reproductive de ce premier œstrus post-partum, plusieurs orientations principales ont été proposées : soit **l'accélération de l'involution utérine**, soit le **report de la saillie** jusqu'à ce que l'involution soit complète (65, 50). Il a ainsi été essayé de **retarder le début de la chaleur de lait**, afin que l'involution utérine soit complète à la première ovulation post-partum, ou de **diminuer l'intervalle entre le part et le second œstrus** post-partum, afin de minimiser la perte de temps engendrée par l'abandon du premier cycle.

1) accélération de l'involution utérine

Afin d'accélérer l'involution utérine, l'utilisation de différentes molécules utérotoniques a été préconisée : ocytocine, PGF2 α ou analogues de synthèse et maléate d'ergonovine (48, 65, 181). Les résultats de différentes études (48, revue in 65, 181) ont cependant montré que l'**ocytocine** (20 UI 2x/j, en IV, pendant 10 jours) le **fluprosthénol** (500 mg 1x/j, en IM, pendant 10 jours), le **cloprosthénol** (250 μ g 2x/j, en IM, pendant 10 jours) et le **maléate d'ergonovine** (1 mg 1x/j, en IM, pendant 5 jours) ne modifient pas l'involution utérine pendant la période post-partum et **n'améliorent pas la fertilité** de la chaleur de lait. En revanche, l'administration de maléate d'ergonovine diminue l'intervalle entre la mise bas et la première ovulation à douze jours en moyenne (181).

Seule l'utilisation du **prosthénone** (1 mg 2x/j, en SC, pendant 10 jours) a permis d'améliorer les taux de gestation à la suite des deux premiers œstrus post-partum chez les juments traitées par rapport aux juments témoins : 77 % contre 44 % respectivement au premier œstrus et 67 % contre 29 % au second œstrus (in 65). Cependant, ces résultats devront être confirmés car les autres analogues de la PGF2 α n'ont démontré aucune efficacité.

La réalisation de **lavages utérins post-partum** a également été proposée pour améliorer et précipiter l'involution utérine. Là encore, les résultats de différentes études (revue in 65) n'ont **pas mis en évidence de réel bénéfice** de ces lavages sur les paramètres de l'involution utérine (taille de l'utérus, contenu bactérien et inflammatoire, aspect histologique de l'endomètre), ni sur les taux de gestation au premier œstrus post-partum.

2) réalisation de lavages utérins post-saillie

Une étude récente (179) a évalué l'intérêt de vidanger l'utérus après une saillie ou une IA réalisées sur la chaleur de lait, lorsque du liquide persiste encore dans l'utérus. Ainsi, selon Malschitzky *et al.* (179), lors de mise à la reproduction au cours du premier œstrus post-partum, la réalisation de lavages utérins **entre six et 12 heures** après la saillie ou l'IA peut **améliorer les taux de gestation à J14 et diminuer les pertes embryonnaires** avant J42 (taux de gestation à J42 : 63 % chez les juments traitées contre 49 % chez les juments témoins). Lorsque le lavage est réalisé plus tardivement (24 à 36 heures après la saillie) chez des juments présentant une accumulation liquidienne intra-utérine, le bénéfice du traitement disparaît.

3) report de la première ovulation post-partum

Pour que l'involution utérine soit la plus complète possible au moment de la mise à la reproduction, il a été envisagé de retarder la première ovulation post-partum. Ainsi l'embryon arriverait à J6 dans un environnement favorable à son développement.

En 1982, Loy *et al.* (178) ont traité des juments quotidiennement, depuis le part jusqu'au cinquième jour post-partum, à l'aide de **progestérone** et d'**oestradiol**. Ils ont ainsi réussi à retarder l'ovulation d'environ cinq jours (ovulation en moyenne le seizième jour post-partum) mais n'ont pas obtenu d'amélioration des taux de gestation. Bell et Bristol (34), en utilisant le même traitement (progestérone et oestradiol) pendant cinq jour post-partum, ont retardé l'ovulation d'en moyenne **six jours**. Les juments traitées présentaient un **meilleur taux de gestation** à J14 (72 %) que les juments non traitées (59 %), cependant l'incidence de la mortalité embryonnaire et fœtale précoce était identique entre les deux groupes. D'autres études (48, in 65) ont confirmé l'amélioration des taux de gestation à la suite de l'utilisation de traitements progestatifs. Des protocoles de traitement quotidien mis en place dès le poulinage pendant **10 à 15 jours**, à base de progestérone (150 mg IM) et d'oestradiol (10 mg IM) ou d'altrenogest (0,044 mg/kg PO), ont ainsi permis de retarder la première ovulation de **six à huit jours** en moyenne. Une étude récente (Bruemer *et al.* cités in 65) a testé deux protocoles moins contraignants et moins onéreux : soit une **injection unique** de progestérone (300 mg) et d'oestradiol (20 mg) à 12 heures post-partum, soit **deux injections** de progestérone (150 mg) et d'oestradiol (10 mg) à une heure puis 24 heures post-partum. Toutes les juments ainsi traitées ont ovulé **plus de 10 jours** après le poulinage. Or, comme nous l'avons vu précédemment, lorsque la première ovulation est tardive (> 10-12 jours post-partum) les taux de gestation semblent meilleurs et la mortalité embryonnaire moins importante. Il serait donc intéressant de confirmer ces résultats et d'établir un protocole de traitement optimal.

4) diminution de l'intervalle poulinage - seconde ovulation post-partum

Dans la même optique, pour que l'involution utérine soit la plus complète possible au moment de la mise à la reproduction, il est aussi possible de **raccourcir le premier interoestrus** et de n'utiliser que la seconde ovulation post-partum. Cette stratégie peut être mise en œuvre, par exemple, lorsque la première ovulation se produit trop précocement (< 10-12 jours post-partum) ou que du liquide persiste dans l'utérus, le risque de mortalité embryonnaire étant alors important. L'injection d'une dose lutéolytique de PGF2 α est possible dès le cinquième jour post-ovulation, au moment où le corps jaune y devient

sensible. Les taux de gestation obtenus à la suite de ce second œstrus rapproché sont identiques à ceux d'un second œstrus normal (48).

BILAN

En pratique, la conduite à tenir suivante peut être adoptée pour diminuer au maximum l'intervalle poulinage-nouvelle fécondation, tout en limitant les pertes embryonnaires et foetales (65) :

- **Ovulation après le dixième jour post-partum ET absence de liquide** dans l'utérus au moment des chaleurs de poulinage => utilisation possible du premier œstrus post-partum
- **Ovulation avant le dixième jour post-partum** => utilisation du second œstrus post-partum, induit par l'injection d'une dose lutéolytique de PGF2 α (cinq jours au moins après le constat de la première ovulation post-partum)
- **Présence de liquide dans l'utérus au moment du premier œstrus post-partum**
=> utilisation du second œstrus post-partum, induit par l'injection d'une dose lutéolytique de PGF2 α (cinq jours au moins après le constat de la première ovulation post-partum)

OU

=> utilisation du premier œstrus post-partum avec réalisation d'un lavage utérin 6 à 12 heures après la saillie ou l'IA, suivi de l'administration de 5 à 15 UI d'ocytocine par voie IV (à renouveler 12 heures plus tard si la vidange utérine n'est pas complète).

II-3/ Gestion des affections utérines

II-3-1/ Traitement des endométrites aiguës

Comme nous l'avons vu, les endométrites sont fréquemment impliquées dans les pertes embryonnaires et fœtales précoces. Il est donc important de prévenir et de traiter ces affections avant de mettre une jument à la reproduction.

Tout d'abord, les **manipulations du tractus reproducteur** (lavages-siphonnages, inséminations, délivrance manuelle, prélèvements utérins etc.) doivent être réalisées de la façon la moins septique possible : désinfection du périnée par triple savonnage à la Vétédine Savon ^{NDV}, mise en œuvre de la technique du double gant, utilisation de sondes utérines stérilisées... Un examen attentif de la **conformation du tractus génital** doit également être pratiqué, en portant une attention particulière à la conformation périnéale. En effet, les modifications de l'aire génitale (pneumovagin, urovagin, fistule recto-vaginale, lésions cervical etc.), souvent liées à l'âge et à la multiparité, peuvent entraîner une contamination de

l'utérus par de l'air, de l'urine ou du crottin. Il est donc important de **corriger tous ces facteurs anatomiques favorisants**, en réalisant par exemple une vulvoplastie (opération de Caslick) lorsque la conformation vulvaire est anormale (1, 53, 260). D'autre part, au moment de la mise à la reproduction, il est important de contrôler régulièrement la phase du cycle de la jument (passage à la barre, échographie), afin de ne pas réaliser d'insémination ou de saillie en dehors de la période d'œstrus. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, les mécanismes de défense de l'utérus sont moins efficaces au cours du diœstrus et le risque de développement d'une endométrite est plus important.

Lorsqu'une endométrite aiguë est installée, il est recommandé d'effectuer des **lavages-siphonnages utérins** successifs à l'aide de grands volumes de sérum physiologique tiède (un à deux litres) et d'appliquer un **traitement antibiotique local** dirigé contre le(s) germe(s) isolé(s) à la culture bactériologique, selon les résultats de l'antibiogramme. Il est souvent conseillé de répéter ce traitement pendant quatre à six jours au moment de l'œstrus, puisque le col est ouvert et permet l'élimination du contenu utérin (53, 260, revue des antibiotiques utilisables in 173). Il peut également être intéressant d'utiliser un **traitement antibiotique systémique**, en particulier lorsque l'endométrite est très profonde, que les sécrétions utérines sont abondantes ou s'il existe un risque élevé de recontamination utérine (15, 260). Lorsque qu'aucune bactérie spécifique n'a pu être mise en évidence ou qu'il s'agit d'un agent fongique, il peut être utile de réaliser plusieurs lavages utérins successifs dont le dernier contienne un **antiseptique dilué** (povidone iodine par exemple), un **agent antifongique** ou encore du plasma autologue (15, 53).

Après la réalisation de ces lavages utérins, l'administration parentérale de **prostaglandines** ou d'un analogue de synthèse comme le **cloprosténol** (250 µg en IM) facilite la vidange utérine grâce à l'action utérotonique de ces molécules (58). De même, l'**ocytocine** (5 à 20 UI en IV) peut être utilisée pour son action utérotonique après un lavage utérin ou quelques heures avant la saillie ou l'IA lorsqu'une accumulation liquidienne est présente dans l'utérus (58). L'utilisation de **molécules à activité tocolytique** doit être en revanche **évitée** en cas d'endométrite puisque ces substances peuvent entraver la vidange utérine : c'est le cas des β2-mimétiques : isoxuprine et clenbutérol, des AINS et de l'acépromazine.

II-3-2/ Traitement des endométrites post-saillie

Le **défait de vidange utérine**, entraînant la rétention des bactéries et des liquides intra-utérins, a été désigné comme une cause majeure de sensibilité aux endométrites chez la

jument. Ces juments sensibles présentent fréquemment des **endométrites persistantes** après la saillie ou l'insémination, responsables d'une diminution des taux de gestation par augmentation de la mortalité embryonnaire précoce. Il a donc été proposé de réaliser des **lavages-siphonnages utérins après la saillie ou l'IA**, afin d'éliminer les bactéries et les sécrétions inflammatoires présentes dans la lumière, ainsi que de stimuler les défenses utérines (63, 64). L'administration parentérale d'**ocytocine** (5 à 20 UI en IV) après les lavages permet de renforcer l'efficacité de la vidange utérine (58). Pascoe (214) a également montré que l'addition de plasma autologue à un traitement antibiotique intra-utérin post-saillie améliore le taux de gestation à J14-J16 chez certaines juments. Cependant, les effets à plus long terme sur le maintien de la gestation ne sont pas connus.

Ce protocole thérapeutique consistant à laver l'utérus et administrer de l'ocytocine après la saillie permettrait d'augmenter les taux de gestation, à condition qu'il soit réalisé **ni trop tôt**, pour que les spermatozoïdes aient le temps d'atteindre les oviductes et ne soient pas endommagés ou éliminés lors du lavage, **ni trop tard**, pour que les bactéries n'aient pas le temps de proliférer et de provoquer une endométrite. Brinsko *et al.* (64) ont donc étudié l'intervalle minimum à respecter entre la saillie et le lavage utérin. Dans une première expérience, il a été montré qu'un lavage à la povidone-iodine diluée à 0,05 % (dose toxique pour les spermatozoïdes), pratiqué une demi-heure ou deux heures après l'IA, diminue les taux de gestation à J21 et J36. Dans une seconde expérience, Brinsko *et al.* (63) ont mis en évidence qu'un lavage utérin pratiqué **quatre heures après l'insémination**, à l'aide de sérum physiologique ou de povidone-iodine à 0,05 %, n'altère pas les taux de gestation à J15 et J21. D'autre part, les taux de gestation semblent être les plus élevés lorsque **l'intervalle entre l'ovulation et le lavage est inférieur à 24 heures**. L'embryon n'entrant dans l'utérus qu'environ six jours après l'ovulation, il est possible de commencer les lavages à J0, puis d'évaluer quotidiennement la persistance de l'accumulation liquidienne utérine et de réitérer ces lavages jusqu'à J4 ou J5 si nécessaire, tant que le liquide recueilli n'apparaît pas propre et translucide (15).

D'autre part, les endométrites post-saillie peuvent être **prévenues** en diminuant les risques et les occasions de contamination de l'utérus. Il est ainsi utile de **limiter le nombre d'IA ou de sauts en évaluant le plus précisément possible le moment de l'ovulation** : passage de la jument à la barre, palpation trans-rectale et suivi échographique du col, de l'utérus et des ovaires, voire éventuellement déclenchement de l'ovulation. Lors d'insémination artificielle, la semence est généralement additionnée d'un antibiotique mais il est également possible d'instiller un dilueur antibiotique dans l'utérus juste avant une saillie

naturelle (15). Une étude a montré que la réponse inflammatoire de l'utérus à la suite d'une insémination en sperme frais dure environ 24 heures, ce qui permet à l'embryon de pénétrer dans un utérus sain le sixième jour (153). Cependant, la réaction inflammatoire induite par le sperme serait d'autant plus marquée que la semence est très concentrée et dépourvue de plasma séminal. Il serait donc souhaitable chez les juments à risque de préférer une saillie ou une IA en sperme frais à une IA en sperme réfrigéré ou congelé.

Kenney *et al.* (159) ont décrit des « Techniques de Contamination Minimale » qui peuvent être mises en œuvre au cours de la reproduction artificielle ou naturelle pour éviter le développement de ces endométrites post-saillie. De la même manière, Clément (83) rappelle quelques règles d'hygiène de la monte qu'il faut respecter afin d'empêcher la transmission de germes pathogènes entre les reproducteurs d'une part, et de diminuer la pression microbienne sur l'endomètre d'autre part : 1) utiliser du **matériel à usage unique** ou stérilisé pour tout contact avec l'appareil génital de la jument, 2) maintenir la **verge** de l'étalon **propre**, sans en altérer la flore bactérienne saprophyte, 3) **limiter l'introduction de germes** dans l'utérus, par exemple en nettoyant bien la région périnéale, 4) veiller à **ne pas contaminer la semence** lors d'insémination artificielle.

II-3-3/ Traitement des endométrites chroniques

Dans le cas des **endométrites chroniques**, un large éventail de traitements intra-utérins a été proposée dans la littérature : utilisation de solutions de lavage irritantes, comme du kérosène, afin de relancer l'inflammation et de stimuler les défenses cellulaires et humorales de l'utérus, de plasma, de colostrum, de diméthyl sulfoxyde (DMSO) ou encore de filtrats de toxines bactériennes, voire même curetage mécanique de l'endomètre (260). La plupart de ces traitements n'ont pas été évalués dans des études contrôlées ou n'ont démontré aucune efficacité. Il semble aujourd'hui admis que les traitements chimiques ou mécaniques agressifs et irritants pour l'utérus n'aggravent plus les lésions inflammatoires et dégénératives de l'endomètre qu'ils ne les améliorent (53, 260). Face à des lésions sévères d'endométrite chronique, le pronostic est donc très réservé quant à l'avenir reproducteur de la jument.

II-3-4/ Prévention de l'endométrite lors d'arrêt de gestation avéré

Lorsqu'un **diagnostic de perte de gestation** est établi, les débris embryonnaires ou fœtaux détectés à l'échographie doivent également être évacués de la lumière utérine par des lavages intra-utérins et l'administration parentérale de substances utérotoniques. En effet, en l'absence de traitement ces débris peuvent persister dans l'utérus et constituer un

environnement favorable au développement bactérien et à la persistance de la réaction inflammatoire. L'utilisation de **prostaglandines**, dans ce cas, permet à la fois d'améliorer l'efficacité de la vidange utérine et de provoquer la lutéolyse. Par la suite, la jument doit faire l'objet d'une surveillance régulière et des prélèvements intra-utérins de contrôle doivent être soumis à un examen bactériologique une douzaine de jour après l'avortement (173). Lorsque les cupules endométriales ne sont pas formées (avant J35-J40), il est ainsi possible d'espérer un retour en œstrus et l'établissement d'une nouvelle gestation (206).

II-4/ Supplémentation progestative

L'intérêt de la supplémentation progestative dans la prévention des pertes embryonnaires et fœtales est un sujet **controversé** qui a fait l'objet de nombreux rapports (66, 86, 89, 174, 258, 277). Elle est actuellement couramment utilisée bien qu'elle soit le plus souvent difficile à justifier et même parfois néfaste. Cependant, les résultats obtenus sur le terrain montrent que cette supplémentation peut être utile dans certains cas. De plus, face à une menace d'avortement l'arsenal thérapeutique est limité, ce qui explique que la supplémentation progestative, un des rares traitements disponibles, soit souvent mise en place.

En 1985, Ginther (128) a montré qu'une ovariectomie pratiquée à J12 ou l'administration de PGF2 α à J12, J21 ou J30 entraînaient systématiquement une perte embryonnaire. De plus, l'administration quotidienne de progestérone exogène entre J12 et J40 après l'ovariectomie permettait le maintien de la gestation, suggérant que la **progestérone**, sécrétée par le corps jaune, était **indispensable au maintien précoce de la gestation**. Les concentrations plasmatiques maternelles de progestérone restent en effet normalement élevées jusqu'à 110-120 jours de gestation, moment où elles commencent à diminuer, du fait de la régression des corps jaunes primaire et supplémentaires (119). A partir de J70 environ c'est l'unité fœto-placentaire qui produit alors des progestagènes, métabolisés rapidement en 5 α -pregnanes, et la jument peut donc maintenir sa gestation malgré une ovariectomie pratiquée après J70 (144). D'autres études ont également montré qu'après une ovariectomie ou l'administration de PGF2 α , la gestation pouvait être maintenue grâce à la supplémentation de la jument en progestérone ou un analogue de synthèse (voir Tableau X).

II-4-1/ Indications

La supplémentation progestative serait donc indiquée en cas **d'absence ou d'insuffisance de production de progestérone**. L'insuffisance de production lutéale primaire n'a pas été démontrée chez la jument cependant il existe plusieurs situations pathologiques au cours desquelles une lutéolyse peut se produire, par exemple lors d'endotoxémie, entraînant la diminution ou la disparition de la production lutéale de progestérone. Ainsi, Daels *et al.* (95, 98) ont montré que la perte embryonnaire ou fœtale induite par une **endotoxémie** pouvait être prévenue grâce à la supplémentation de la jument gestante avec de la progestérone ou un analogue de synthèse comme l'altrenogest. Le fœtus viable serait ensuite capable de produire lui-même suffisamment de progestagènes pour maintenir la gestation à partir de 70-80 jours environ et l'apport exogène ne serait plus nécessaire. Cependant, Daels *et al.* (88) ont montré qu'un traitement progestatif (progestérone ou altrenogest) pouvait aussi prévenir les pertes de gestation chez les juments dont l'avortement était induit par des injections d'un analogue de la PGF2 α entre 80 et 150 jours de gestation, sans pouvoir en expliquer le mécanisme d'action. Les doses d'altrenogest nécessaires pour maintenir la gestation étaient alors plus importantes. Il est possible qu'à ce stade plus tardif de la gestation, la progestérone s'oppose à l'action des prostaglandines sur le myomètre, mécanisme qui entraîne habituellement des **contractions utérines** (89, 258). La supplémentation en progestérone ou en altrenogest pourrait donc également être utile pour prévenir l'avortement chez la jument atteinte d'une **maladie systémique** (avec infection, fièvre, stress—) puisque dans ce cas l'utérus est exposé à des concentrations élevées de PGF2 α (89).

Enfin, Newcombe (206) rapporte qu'il est possible de trouver une vésicule embryonnaire de taille normale vers J15-J17 chez une jument **présentant par ailleurs des signes d'œstrus**. Dans ce cas, l'échographie montre un œdème de l'endomètre et la vésicule se trouve le plus souvent dans le corps utérin. Le retour en œstrus peut être confirmé, rétrospectivement, par un dosage du taux de progestérone plasmatique inférieur à 1 ng/mL. La mise en place immédiate d'une supplémentation progestative pourrait permettre, dans quelques cas, de maintenir ces gestations menacées, bien que la majorité d'entre elles semble vouées à l'échec (206).

II-4-2/ Protocole de traitement

Ginther (120) a montré qu'après l'administration de PGF2 α à dose lutéolytique à J12, l'embryon pouvait survivre pendant plusieurs jours. Un traitement progestagène mis en place

à J16 permettait alors à la vésicule de poursuivre son développement. De même, Sharp (238) a montré qu'après l'administration de PGF2 α à J14 et le commencement d'un traitement progestatif à J15, J16 ou J17, toutes les juments maintenaient leur gestation. En revanche, lorsque le traitement débutait à J18, aucun embryon ne survivait. Lorsqu'une jument présente un **risque d'avortement**, du fait de commémoratifs de pertes à répétition ou d'éléments cliniques comme par exemple un œdème de l'endomètre, le praticien dispose donc d'**environ 48 heures** pour s'assurer que l'embryon ou le fœtus est viable, par examen échographique, et **commencer un apport de progestagènes** exogènes (95). En revanche, il est souvent risqué d'attendre les résultats de laboratoire concernant les taux de progestérone, d'autant que ceux-ci doivent être mesurés au moins deux fois par jour pendant plusieurs jours pour être interprétables (89). Il est alors possible de commencer rapidement une supplémentation à l'aide d'**altrenogest** (0,044 mg/kg/j PO), qui n'interfère pas avec les résultats des dosages de la progestérone endogène. Cependant, le traitement avec un progestagène de synthèse peut diminuer sensiblement la production de progestérone par le corps jaune et l'interprétation des résultats de laboratoire doit en tenir compte. Lorsque le traitement progestatif est arrêté avant que la production de progestagènes ne soit assurée par l'unité fœto-placentaire (avant J70 environ), le praticien doit également **s'assurer que la production lutéale de progestérone est suffisante** pour maintenir la gestation (89, 95). En effet, dans certains cas, la formation des corps jaunes supplémentaires produit suffisamment de progestérone endogène dès J40-J45 pour permettre la survie du fœtus après l'arrêt de la supplémentation. Cependant, cette situation n'est pas systématique et il est possible que l'utilisation de progestagènes inhibe le développement des gros follicules ou des CJ qui en sont issus chez certaines juments (95).

Selon Daels et Briant (89), il peut être intéressant dans certains cas de débiter très tôt l'administration de progestagènes, **dès quatre jours après l'ovulation**. Les juments susceptibles de subir une lutéolyse précoce, secondaire à une endométrite par exemple, seraient ainsi protégées du risque d'avortement. Ce démarrage précoce de la thérapie progestagène, dès le jour de l'ovulation, n'a démontré ni d'effets secondaires ni, cependant, de réel effet bénéfique sur le taux de conception ou le développement embryonnaire. De plus, si la jument n'est pas gravide, l'administration de progestérone interrompt le cycle. Il est donc souvent préférable d'attendre le premier diagnostic de gestation positif (86).

Le traitement peut ensuite être **poursuivi jusqu'à J100 environ**. Au-delà il ne se justifie plus puisque la production placentaire de progestagènes est suffisante pour maintenir la gestation (86).

D'après les résultats des différentes expériences menées sur la supplémentation progestative (voir Tableau X), tous les protocoles testés ne s'avèrent pas réellement efficaces. Ainsi, l'utilisation de **progestérone en injection quotidienne** ou d'**altrenogest en prise orale quotidienne** sont les deux seuls traitements ayant montré de réels résultats positifs. À l'inverse, l'utilisation de progestérone longue action (LA) en injections espacées de plusieurs jours doit être évitée du fait de sa mauvaise efficacité. Une alternative aux injections quotidiennes de progestérone serait cependant possible grâce à l'injection, tous les dix jours, de microsphères à diffusion lente contenant 2,25 g de progestérone (29, Tableau X). Ces résultats devront néanmoins être confirmés par d'autres études.

Daels (86) conseille d'utiliser la **progestérone injectable** à la dose de **150 à 300 mg/j** par voie intramusculaire ou **l'altrenogest**, par voie orale, à la dose de **22 à 44 mg/j (0,044 mg/kg)**. Les autres produits (acétate de chlormadinone, acétate de médroxyprogestérone, acétate de mégestrol, norgestomet, proligestone—) seraient inefficaces (21, 86).

II-4-3/ Effets secondaires et contre-indications

Il faut garder en mémoire que la supplémentation en progestagènes peut avoir des **effets secondaires néfastes** pour la jument et sa carrière reproductrice. En cas d'**endométrite** par exemple, cette thérapie est contre-indiquée car elle peut aggraver le phénomène et même conduire à la formation d'un pyomètre et à des lésions irréversibles de l'utérus (89). En effet, lorsqu'une jument est placée sous traitement progestatif **alors que l'embryon est mort**, il n'y a pas de retour en chaleurs, signe d'appel habituel d'une perte embryonnaire précoce. Les débris embryonnaires et l'exsudat inflammatoire ne peuvent donc pas être éliminés à travers le col utérin qui demeure fermé. De plus, sous imprégnation progestative les défenses utérines sont amoindries, le **risque d'infections bactériennes** est donc plus important (89). C'est pourquoi, avant d'instaurer une supplémentation progestative, il convient de **vérifier par échographie la viabilité de l'embryon** ou du jeune fœtus. Par la suite, la gestation devra être régulièrement **contrôlée pendant toute la durée du traitement**. Pour cette raison Irvine *et al.* (148) considèrent que l'administration de progestérone n'est pas bénéfique voire même qu'elle est contre-indiquée chez les juments ayant des antécédents de perte de gestation précoce. De plus, selon leurs travaux, les pertes de gestation entre J17 et J42 sont rarement liées à des concentrations insuffisantes en progestérone.

BILAN

☞ **Indications** : la supplémentation progestative systématique n'a pas de base scientifique sérieuse et constitue un non-sens économique. Il n'existe en réalité que quatre situations qui justifient la mise en place d'un traitement progestatif (66, 86, 89) :

- Un **épisode d'endotoxémie** (souvent secondaire à une affection gastro-intestinale)
- Une **gestation « à risque »** chez une jument ayant présenté des pertes embryonnaires et fœtales précoces au cours des saisons de reproduction précédentes ou depuis le début de la saison en cours (jument subfertile)
- La **gestation chez la jument âgée** pourrait également, selon Daels (86), nécessiter une supplémentation progestative systématique
- Une **injection accidentelle de prostaglandines** à dose lutéolytique chez une jument gravide

☞ **Début du traitement** : l'idéal est de débiter le traitement **le plus rapidement possible** lors de situation à risque (endotoxémie, injection accidentelle de PGF2 α) ou après le premier diagnostic de gestation positif (en général **J11-J14**) chez les juments subfertiles et/ou âgées.

Il peut alors être intéressant de débiter la thérapie avec l'altrenogest, qui n'interfère pas dans le dosage de la progestérone endogène, afin de vérifier le bien-fondé du traitement après sa mise en place. Bien que les valeurs soient très variables, une **progestéronémie inférieure à 2 ng/mL** lors de plusieurs dosages successifs semble insuffisante pour maintenir une gestation.

☞ **Fin du traitement** : la supplémentation peut être arrêtée progressivement lorsque les taux plasmatiques de progestérone endogène sont suffisants pour maintenir la gestation (> 5 ng/mL environ). Dans tous les cas, une supplémentation progestative au-delà de **100-120 jours** de gestation ne se justifie pas.

☞ **Doses et voies d'administration** : il est conseillé d'utiliser soit la **progestérone** (solution huileuse) en injection quotidienne par voie intramusculaire (150-300 mg/j/jument), soit l'**altrenogest** en prise orale quotidienne (0,044 mg/kg/j).

☞ **Précautions d'emploi** : les juments supplémentées doivent faire l'objet d'un suivi échographique régulier ; en cas de mortalité embryonnaire ou fœtale, le traitement doit être interrompu ; d'autre part, la thérapie est déconseillée chez les juments présentant une infection utérine préexistante.

Tableau X. Effet de la supplémentation progestative sur le maintien de la gestation

Auteurs	Expérience	Traitement	Dose	Gestations maintenues
Shideler et al., 1982 (241)	Ovariectomie de juments , à J34 ou J35 Mesure du TG**** à J100	Progestérone huileuse de J30 à J100	250 mg/j SC	5/8
		Progestérone LA* de J30 à J100	500 mg q 4j** IM	1/8
			1000 mg q 4j** IM	8/8
		Altrenogest de J30 à J100	22 mg/j PO	7/8
44 mg/j PO	7/8			
Ginther, 1985 (128)	Ovariectomie de juments (375-525 kg), à J12 TG à J40	Progestérone huileuse de J12 à J40	100 mg/j SC	3/3
McKinnon et al., 1988 (189)	Transfert d'embryons de 7 jours à des juments (400-500 kg) ovariectomisées, recevant différents traitements TG à J35	Estradiol avant J0 puis Progestérone de J0 à J35	1 mg/j SC 300 mg/j IM	7/10
		Estradiol jusqu'à J20 + Progestérone de J0 à J35	1 mg/j SC 300 mg/j IM	7/10
		Estradiol avant J0 puis Altrenogest de J0 à J35	1 mg/j SC 0,044 mg/kg/j PO	14/20
Darenius et al., 1989 (101)	Jument présentant des pertes embryonnaires répétées dues à un défaut de reconnaissance maternelle de la gestation avec lutéolyse secondaire	Allyl trenbolone de J10 à J72	27,5 mg/j PO	1/1 à terme

Ball et al., 1992 (29)	Administration de PGF2 α à des juments , à J14 TG à J32	Progestérone en microsphères à J12 et J22	0,75 g IM	3/7
			1,5 g IM	6/8
			2,25 g IM	4/5
McKinnon et al., 1992 (187)	Ovariectomie unilatérale de juments , réalisée à J18 TG à J30	Altrenogest de J15 à J100	0,044 mg/kg/j PO	100 %
		Hydroxyprogestérone caproate de J15 à J100	500 mg q 7j**	0
		Hydroxyprogestérone caproate de J15 à J100	500 mg q 2j**	0
Knowles et al., 1993 (166)	Transfert d'embryons de 7 jours à des juments ovariectomisées recevant différents traitements TG à J26	Progestérone huileuse de J0 \approx à J25	100 mg/j IM	7/9
		Progestérone huileuse de J0 \approx à J25	1500 mg/j IM	9/10

*LA : Longue Action **q xj : tous les x jours ***TG : Taux de Gestation

II-5/ Autres prophylaxies médicales

II-5-1/ Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Les AINS, comme la **flunixin méglumine**, ont été utilisés dans de nombreuses expériences pour bloquer la décharge de PGF2 α et la lutéolyse qui s'ensuit chez des juments recevant expérimentalement des **endotoxines** (92, 94, 96, 161).

Daels *et al.* (94) ont ainsi montré que l'administration de flunixin méglumine **10 minutes avant** une injection d'endotoxine de *Salmonella typhimurium* inhibe la synthèse de PGF2 α pendant plusieurs heures et permet de maintenir les taux de progestérone plasmatique (lot 1). L'administration de l'AINS **une heure après** l'endotoxine bloque le second pic de PGF2 α , les valeurs de progestérone diminuent alors sous la barre des 2 ng/ml et restent basses

pendant plusieurs jours (lot 2). Enfin, l'administration de flunixin **deux heures après** l'endotoxine ne modifie pas la sécrétion de PGF2 α et les taux de progestérone chutent à moins de 0,5 ng/ml dans les 48 heures (lot 3). Dans le lot 1 et le lot 2, les sept juments (100%) et deux des trois juments (66%) ont **maintenu leur gestation**, respectivement. En revanche, dans le lot 3 et dans le lot témoin ne recevant pas d'AINS, aucune jument n'était gravide quatre jours après l'injection d'endotoxine. L'administration de flunixin méglumine peut donc être utilisée pour **prévenir les avortements** secondaires à une endotoxémie, mais elle doit être **mise en œuvre très rapidement**, à un stade où les signes cliniques d'endotoxémie sont encore le plus souvent inapparents (94). Kindahl *et al.* (161) ont réalisé des observations similaires.

Plusieurs autres AINS inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, comme l'aspirine ou la phénylbutazone, peuvent également diminuer les effets secondaires des endotoxémies et être utilisés pour prévenir les pertes de gestation (161). Il est donc recommandé de mettre en place un traitement précoce à base d'AINS **lorsqu'une endotoxémie est suspectée** ou risque de se développer, comme c'est le cas en particulier dans les **affections gastro-intestinales** et les syndromes de **coliques** (231, 251).

D'autre part, Darenius *et al.* (101) ont montré que l'administration quotidienne de flunixin méglumine entre 10 et 74 jours de gestation (1,1 mg/kg/j IV pendant 50 jours puis diminution de la dose pendant 14 jours) **prévenait la lutéolyse** chez une jument présentant des pertes embryonnaires à répétition. Chez cette jument, une décharge prématurée de PGF2 α se produisait habituellement du fait d'une inflammation utérine chronique et résultait systématiquement dans la perte de la gestation. L'administration de l'AINS a donc permis le **maintien de la fonction lutéale** et la naissance d'un poulain sain à terme.

II-5-2/ Analogues de la GnRH

Il a été montré dans différentes espèces animales (bovins, ovins, porcins) que l'administration de GnRH au cours des premiers jours de gestation peut avoir un effet antilutéolytique et améliorer les taux de gestation et la viabilité embryonnaire (208). Cependant, les résultats des différentes études sont hétérogènes. Pycock et Newcombe (222) ont étudié les conséquences de l'administration de **buséréline**, un analogue de la GnRH, sur le taux de gestation et le taux de pertes embryonnaires chez la jument. Dans deux expériences, les juments recevaient une injection intramusculaire unique de buséréline (40 μ g) à J10 ou J11 (expérience 1, n = 102) ou une injection sous-cutanée unique de buséréline (40 μ g) entre J8 et J10 (expérience 2, n = 187) après l'ovulation. Ces deux types de traitements augmentaient

significativement le **taux de gestation** à J14 et J15 et diminuaient le nombre de **pertes embryonnaires** avant J30. Newcombe *et al.* (208) ont poursuivi cette étude préliminaire avec quatre autres expériences ; l'ensemble des résultats de ces six essais sont rapportés dans le Tableau XI. L'analyse combinée de toutes ces données a montré que le traitement des juments avec **20 ou 40 µg de buséréline entre J8 et J12** après l'ovulation et la saillie, améliore significativement les taux de gestation chez les juments traitées (jusqu'à 10 % de plus). De plus, la différence entre les lots témoins et les lots traités est significative pour chaque période étudiée, c'est-à-dire J13-J16, J19-J23, J28-J31 et J38-J42. Récemment, Unger *et al.* (262) ont également étudié les effets de l'administration de buséréline, 10 jours après l'ovulation et l'insémination artificielle en semence fraîche ou congelée, dans près de 140 cycles. Les résultats montrent là aussi que le **taux de gestation** moyen détecté à J16 est plus important (44,8 %) chez les juments traitées que dans le lot témoin (34,5 %).

Tableau XI. Résultats de différents essais sur l'utilisation de la buséréline en début de gestation chez la jument (d'après Newcombe *et al.*, 208)

N° de l'essai	Lot	Nombre de juments	Dose et voie d'administration de la buséréline	Jour de l'injection	Proportion de juments gravides sur le nombre total de juments examinées*			
					J13-J16	J19-J23	J28-J31	J38-J42
1	Témoin	102	-	-	67 %		62 %	
	Traité	102	40 µg IM	J10-J11	73 %		70 %	
2	Témoin	187	-	-	54 %	47 %	39 %	11 %
	Traité	187	40 µg SC	J8-J11	57 %	55 %	45 %	17 %
3	Témoin	245	-	-	58 %	55 %	46 %	20 %
	Traité	245	40 µg SC	J9-J11	66 %	62 %	54 %	27 %
4	Témoin	179	-	-	57 %	52 %	43 %	17 %
	Traité	156	40 µg SC	J9	69 %	62 %	52 %	14 %
5	Témoin	103	-	-	58 %	43 %	33 %	8 %
	Traité	228	40 µg SC	J10-J12	65 %	60 %	55 %	19 %
6	Témoin	218	-	-	51 %			
	Traité	204	20 µg SC	J11	65 %			
	Traité	191	40 µg SC	J11	62 %			

* le nombre total de juments examinées inclue les juments dont le diagnostic de gestation était négatif lors d'un examen précédent

Les mécanismes à l'origine de cette amélioration de la fertilité à la suite de l'administration de GnRH ou d'un analogue sont mal connus. La viabilité et le développement embryonnaires pendant les premiers jours de gestation pourraient être dépendants de la **concentration de progestérone** circulante, comme cela semble être le cas chez la vache (in 208). Or, la GnRH ou la buséréline seraient peut être responsables d'une **stimulation du fonctionnement lutéal** (effet lutéotrope), favorisant ainsi la production de progestérone et le développement embryonnaire. Cependant, l'administration de buséréline neuf jours après l'ovulation chez des juments non gravides n'apparaît pas être associée à une augmentation des taux circulants de progestérone ni à un développement lutéal (in 208). Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour tester ces différentes hypothèses et élucider les effets exacts de la GnRH ou de la buséréline exogènes sur le développement folliculaire et la fonction lutéale de la jument (208, 222, 262). De plus, de nouvelles études permettraient de déterminer le protocole optimal de traitement (doses, voies et moment d'administration).

BILAN

Face à la grande diversité des causes de mortalité embryonnaire et fœtale précoce, il n'existe qu'un petit nombre de moyens prophylactiques. En pratique, trois grands types de situations peuvent se présenter :

□ une jument présente une perte embryonnaire ou fœtale précoce **sporadique** ; dans ce cas, généralement, aucune démarche diagnostique ni prophylactique particulière n'est mise en œuvre

□ une jument présente des pertes embryonnaires ou fœtales précoces **récurrentes** ; dans ce cas, il est intéressant de réaliser un examen clinique approfondi de la jument ainsi que des examens complémentaires (examen cytobactériologique et histologique de l'utérus par exemple), afin de déterminer l'origine potentielle de cette mortalité à répétition. Par la suite, l'utilisation de différents moyens thérapeutiques (traitement des affections utérines par exemple) et prophylactiques (supplémentation progestative, suivi échographique régulier de la gestation, utilisation de buséréline et éventuellement d'AINS—) peuvent permettre à la jument de mener une gestation à terme

□ un **risque** de souffrance embryonnaire ou fœtale est **suspecté** lors d'une situation particulière (gestation gémellaire, stress, maladie systémique de la mère, sous-alimentation—) ou lors d'un examen échographique de routine ; dans ce cas, différentes mesures prophylactiques doivent être mises en œuvre rapidement (supplémentation progestative, administration d'AINS, correction des facteurs favorisants et déclenchants) pour essayer de sauver la gestation.

D'autre part, dans tous les cas, il ne faut pas négliger l'importance des **facteurs externes** et de la **conduite d'élevage**. En cas de pertes embryonnaires ou fœtales à répétition en particulier, le praticien devra donc s'attacher à vérifier : le choix du moment de l'insémination ou de la saillie, la qualité de la technique mise en œuvre, la fertilité de l'étalon utilisé, l'adéquation de la ration aux besoins de la jument, l'absence de sources permanentes de stress etc. Lorsque cela est nécessaire, ces différents paramètres devront être corrigés avant une nouvelle mise à la reproduction de la jument.

CONCLUSION

Les pertes embryonnaires et fœtales au cours des cent premiers jours de gestation sont très fréquentes et expliquent une grande partie des cas de **subfertilité** chez la jument. Avec l'avancée des techniques d'échographie et de transfert d'embryons, la fréquence et l'étiologie des pertes embryonnaires et foetales pendant toute la phase utérine, à partir de J7, ont pu être correctement étudiées. En revanche, l'incidence et l'origine des pertes embryonnaires avant l'entrée dans l'utérus (avant J7) sont encore mal connues et les questions à ce propos restent nombreuses.

Bien que plusieurs facteurs aient été impliqués dans l'incidence et l'étiologie des interruptions précoces de gestation, il a été clairement démontré que **l'âge de la mère** est un élément déterminant. De nombreuses études ont ainsi mis en évidence le lien entre l'âge maternel et la présence de **défauts inhérents de l'ovocyte** ou encore l'incidence des **anomalies dégénératives du tractus génital**.

Afin de réduire la fréquence de ces pertes de gestation, dont les conséquences économiques peuvent être désastreuses pour l'élevage, il est possible d'**agir sur certains facteurs étiologiques**. Ainsi, le vétérinaire et l'éleveur s'attacheront à maintenir les juments en bon état corporel, traiter les éventuelles affections du tractus reproducteur, minimiser les risques de contamination génitale, réduire les gestations gémellaires, mettre en place une supplémentation progestative le cas échéant etc. Malheureusement, s'il est possible de contrôler certains facteurs embryonnaires, maternels ou environnementaux, il n'existe pas de moyens thérapeutiques ou prophylactiques pour contourner les défauts inhérents de la mère ou de l'embryon, en particulier les anomalies chromosomiques et géniques. Trois attitudes peuvent alors être adoptées : la première, attentiste, consiste à **répéter** les essais de reproduction jusqu'à l'établissement et le maintien d'une gestation viable ; la seconde consiste à **sélectionner** les juments sur le critère « fertilité », en réformant les juments âgées subfertiles, ce qui est actuellement peu pratiqué en filière équine ; enfin, il est possible de mettre en œuvre des **transferts embryonnaires**, afin de soustraire l'embryon à un environnement maternel inadéquat.

Le développement et l'amélioration de ces **techniques de reproduction assistée** (comme le transfert embryonnaire, l'aspiration folliculaire transvaginale échoguidée ou le transfert d'ovocytes), ainsi que des **techniques expérimentales** (comme la culture embryonnaire *in vitro*), devrait permettre dans le futur à la fois de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans la mortalité embryonnaire et fœtale précoce, mais aussi de trouver des solutions pour exploiter le potentiel génétique des juments subfertiles.

Références bibliographiques

1. Acland-HM. Abortion in mares. In : *Equine Reproduction* Ed. McKinnon-AO, Voss-JL, Lea & Febiger, Philadelphia. 1993, 554-562
2. Adams-GP, Kastelic-JP, Bergfeldt-DR, Ginther-OJ. Effect of uterine inflammation and ultrasonically-detected uterine pathology on fertility in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 445-454
3. Allen-WE. The effect of human chorionic gonadotropin and exogenous progesterone on luteal function during early pregnancy in pony mares. *Animal Reproduction Science*. 1983, **6**, 223-228
4. Allen-WE. Pregnancy failure induced by human chorionic gonadotropin in pony mares. *Veterinary Record*. 1975, **96**, 88-90
5. Allen-WE, Newcombe-JR. Relationship between early pregnancy site in consecutive gestations in mares. *Equine Veterinary Journal*. 1981, **13**, 51-52
6. Allen-WR. Luteal deficiency and embryo mortality in the mare. *Reproduction in Domestic Animals*. 2001, **36** (3-4), 121-131
7. Allen-WR. The diagnosis and handling of early gestational abnormalities in the mare. *Animal Reproduction Science*. 1992, **28**, 31-38
8. Allen-WR. Ovarian changes during early pregnancy in pony mares in relation to PMSG production. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1975, **Supplement 23**, 425-428
9. Allen-WR. The influence of fetal genotype upon endometrial cup development and PMSG and progestagen production in equines. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1975, **Supplement 23**, 405-413
10. Allen-WR, Hamilton-DW, Moor-RM. The origin of equine endometrial cups. II. Invasion of the endometrium by trophoblast. *Anatomy Record*. 1973, **177**, 485-501
11. Allen-WR, Kydd-JH, Boyle-MS, Antczak-DF. Extraspecific donkey-in-horse pregnancy as a model of early fetal death. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 197-209
12. Allen-WR, Kydd-JH, Boyle-MS, Antczak-DF. Between-species transfer of horse and donkey embryos : a valuable research tool. *Equine Veterinary Journal*. 1985, **Supplement 3**, 53-62
13. Allen-WR, Pashen-RL. Production of monozygotic identical horse twins by embryo micromanipulation. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1984, **71**, 607-613
14. Antczak-DF, Allen-WR. Maternal immunological recognition of pregnancy in equids. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1989, **Supplement 37**, 69-78
15. Asbury-AC, Lyle-SK. Infectious causes of infertility. In : *Equine Reproduction* Ed. McKinnon-AO, Voss-JL, Lea&Febiger, Philadelphia. 1993, 381-391
16. Ashworth-CJ. Maternal and embryonic factors associated with prenatal loss. *Journal of Animal Breeding*. 1995, **1**, 58-60

17. Bain-AM. Foetal losses during pregnancy in Thoroughbred mares : a record of 2562 pregnancies. *New Zealand Veterinary Journal*. 1969, **17**, 155-158
18. Baker-CB, Little-TV, McDowell-J. The live foaling rate per cycle in mares. *Equine Veterinary Journal*. 1993, **Supplement 15**, 28-30
19. Ball-BA. Management of twin pregnancy in the mare : after endometrial cup formation. In : *Recent Advances in Equine Theriogenology*, publisher : International Veterinary Information Service. Available from internet, URL : <http://www.ivis.org> . 2000
20. Ball-BA. Reduced reproductive efficiency in the aged mare : role of early embryonic loss. In : *Recent Advances in Equine Theriogenology*, publisher : International Veterinary Information Service. Available from internet, URL : <http://www.ivis.org> . 2000
21. Ball-BA. Embryonic death in mares. In : *Equine Reproduction* Ed. McKinnon-AO, Voss-JL, Lea & Febiger, Philadelphia. 1993, 517-531
22. Ball-BA. Embryonic loss in mares : incidence, possible cause and diagnostic considerations. *Veterinary Clinics of North America : Equine Practice*. 1988, **2**, 263-290
23. Ball-BA, Brinsko-SP, Thomas-PGA. Development to blastocysts of one- to two-cell equine embryos after coculture with uterine tubal epithelial cells. *American Journal of Veterinary Research*. 1993, **54**, 1139-1144
24. Ball-BA, Hillman-RB, Woods-GL. Survival of equine embryos transferred to normal and subfertile mares. *Theriogenology*. 1987, **28**, 167-174
25. Ball-BA, Little-TV, Hillman-RB, Woods-GL. Pregnancy rates at days 2 and 14 and estimated embryonic loss rates prior to day 14 in normal and subfertile mares. *Theriogenology*. 1986, **26** (5), 611-619
26. Ball-BA, Little-TV, Weber-JA, Woods-GL. Survival of day-4 embryos from young, normal mares and aged, subfertile mares after transfer to normal recipient mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1989, **85**, 187-194
27. Ball-BA, Shin-SJ, Patten-VH, Garcia-MC, Woods-GL. Embryonic loss in pony mares induced by intrauterine infusion of *Candida parapsilosis*. *Theriogenology*. 1988, **29** (4), 835-847
28. Ball-BA, Shin-SJ, Patten-VH, Garcia-MC, Woods-GL. Intrauterine inoculation of *Candida parapsilosis* to induce embryonic loss in pony mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 505-506
29. Ball-BA, Wiker-CW, Daels-PF, Burns-PJ. Use of progesterone in microspheres for maintenance of pregnancy in mares. *American Journal of Veterinary Research*. 1992, **53** (8), 1294-1297
30. Barbacini-S, Gulden-P, Marchi-V, Zavaglia-G. Incidence of embryo loss in mares inseminated before or after ovulation. *Equine Veterinary Education*. 1999, **11** (5), 251-254
31. Battut-I, Grandchamp Des Raux-A, Nicaise-JL, Fieni-F, Tainturier-D, Bruyas-JF. When do equine embryos enter the uterine cavity ? An attempt to answer. *Proceedings of the 5th International Symposium on Equine Embryo Transfer*, Saari. 2000, 66-68
32. Baucus KL, Ralston-SL, Nockels-CF, McKinnon-AO, Squires-EL. Effects of transportation on early embryonic death in mares. *Journal of Animal Science*. 1990, **68**, 345-351

33. Baucus-KL, Squires-EL, Morris-R, McKinnon-AO. The effect of stage of gestation and frequency of prostaglandin injection on induction of abortion in mares. *Proceedings of the 10th Equine Nutrition and Physiology Symposium*, Colorado State University. 1987, **10**, 255-258
34. Bell-RJ, Bristol-FM. Fertility and pregnancy loss after delay of foal oestrus with progesterone and oestradiol-17 β . *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 667-668
35. Belling-TH. Postovulation breeding and related reproductive phenomens in the mare. *Equine Practice*. 1984, **6**, 12-19
36. Belonge-PC, VanNiekerk-CH. A review of the influence of nutrition upon the oestrous cycle and early pregnancy in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1975, **Supplement 23**, 167-169
37. Berepudo-NA, Long-SE. A study of the relationship between chromosome anomalies and reproductive wastage in domestic animals. *Theriogenology*. 1983, **20**, 177-190
38. Bergfelt-DR, Ginther-OJ. Embryo loss following GnRH-induced ovulation in anovulatory mares. *Theriogenology*. 1992, **38**, 33-43
39. Bergfeldt-DR, Woods-JA, Ginther-OJ. Role of the embryonic vesicle and progesterone in embryonic loss in mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1992, **95**, 339-347
40. Bertrand-C. Pneumovagin et vulvoplastie chez la jument. *Le Point Vétérinaire*. 1994, **26** (164), 65-70
41. Betteridge-KJ. Comparative aspects of equine embryonic development. *Animal Reproduction Science*. 2000, **60-61**, 691-702
42. Betteridge-KJ. Equine pregnancy : the road from Caxambu ? *Biology of Reproduction, Monograph Series 1* : Equine Reproduction VI.1995, 115-123
43. Betteridge-KJ. The structure and function of the equine capsule in relation to embryo manipulation and transfer. *Equine Veterinary Journal*. 1989, **Supplement 8**, 92-100
44. Betteridge-KJ, Eaglesome-MD, Flood-PF. Embryo transport through the mare's oviduct depends upon cleavage and is independent of the ipsilateral corpus luteum. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1979, **Supplement 27**, 387-394
45. Betteridge-KJ, Renard-A, Goff-AK. Uterine prostaglandin release relative to embryo collection, transfer procedure and maintenance of the corpus luteum. *Equine Veterinary Journal*. 1985, **Supplement 32**, 25-33
46. Bishop-MWH. Paternal contribution to embryonic death. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1964, **7**, 383-396
47. Blanchard-JP. Physiologie de la surrénale chez le cheval et ses applications pratiques. *Thèse de Doctorat Vétérinaire*, Toulouse. 1995, 119p
48. Blanchard-TL, Varner-DD. Uterine involution and post-partum breeding. In : *Equine Reproduction* Ed. McKinnon-AO, Voss-JL, Lea & Febiger, Philadelphia. 1993, 622-625
49. Blanchard-TL, Varner-DD, Schumacher-J. Examination of the stallion for breeding soundness. In : *Manual of Equine Reproduction*, Ed. Pratt-PW, Mosby-Year Book, St Louis. 1998, 209p

50. Blanchard-TL, Varner-DD, Schumacher-J. Manipulation of estrus in the mare. In : *Manual of Equine Reproduction*, Ed. Pratt-PW, Mosby-Year Book, St Louis. 1998, 209p
51. Blanchard-TL, Varner-DD, Schumacher-J. Pregnancy loss. In : *Manual of Equine Reproduction*, Ed. Pratt-PW, Mosby-Year Book, St Louis. 1998, 209p
52. Blanchard-TL, Varner-DD, Schumacher-J. Pregnancy & Physiology and diagnosis. In : *Manual of Equine Reproduction*, Ed. Pratt-PW, Mosby-Year Book, St Louis. 1998, 59-66
53. Blanchard-TL, Varner-DD, Schumacher-J. Uterine defense mechanisms in the mare. In : *Manual of Equine Reproduction*, Ed. Pratt-PW, Mosby-Year Book, St Louis. 1998, 209p
54. Blue-MG. A cytogenetical study of prenatal loss in the mare. *Theriogenology*. 1981, **15**, 295-309
55. Boening-KJ, Leendertse-IP. Review of 115 cases of colic in the pregnant mare. *Equine Veterinary Journal*. 1993, **25**, 518-521
56. Bowen-MJ, Salsbury-JM, Bowen-JM, Kraemer-DC. Non-surgical auto-transfer in the mare. *Equine Veterinary Journal*. 1985, **Supplement 3**, 100-102
57. Bracher-V, Mathias-S, Allen-WR. Influence of chronic degenerative endometritis (endometrosis) on placental development in the mare. *Equine Veterinary Journal*. 1996, **28**, 180-188
58. Brendemuehl-JP. Effect of oxytocin and cloprostenol on luteal formation, function and pregnancy rates in mares. *Theriogenology*. 2002, **58**, 623-626
59. Brinsko-SP, Ball-BA, Ellington-JE. In vitro maturation of equine oocytes obtained from different age groups of sexually mature mares. *Theriogenology*. 1995, **44**, 461-469
60. Brinsko-SP, Ball-BA, Ignatz-GG, Thomas-PG, Currie-WB, Ellington-JE. Initiation of transcription and nucleogenesis in equine embryos. *Molecular Reproduction and Development*. 1995, **42** (3), 298-302
61. Brinsko-SP, Ball-BA, Miller-PG, Thomas-PGA, Ellington-JE. In vitro development of day 2 embryos obtained from young, fertile mares and aged, subfertile mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1994, **102** (2), 371-378
62. Brinsko-SP, Ignatz-GG, Ball-BA, Thomas-PG, Currie-WB, Ellington-JE. Characterization of polypeptides synthesized and secreted by oviductal epithelial cells explants obtained from young, fertile mares and aged, subfertile mares. *American Journal of Veterinary Research*. 1996, **57**, 1346-1353
63. Brinsko-SP, Varner-DD, Blanchard-TL. The effect of uterine lavage performed four hours post insemination on pregnancy rate in mares. *Theriogenology*. 1991, **35** (6), 1111-1119
64. Brinsko-SP, Varner-DD, Blanchard-TL, Meyers-SA. The effect of postbreeding uterine lavage on pregnancy rate in mares. *Theriogenology*. 1990, **33** (2), 465-475
65. Bruyas-JF. Comment gérer la fichaleur de laitfl. *Proceedings de l'Association des Vétérinaires Equins de France*, Montpellier. 2003, 353-365
66. Bruyas-JF. Mortalité embryonnaire équine chez la jument : facteurs de risque et conduite à tenir. *Proceedings de l'Association pour l'Etude de la Reproduction Animale : Mortalité Embryonnaire*, Paris. 2001, 75-78

67. Bruyas-JF, Battut-I, Fiéni-F, Tainturier-D. Gestation gémellaire chez la jument : une cause majeure d'avortement. *Le Point Vétérinaire*. 1997, **28** (183), 43-53
68. Bruyas-JF, Fiéni-F, Battut-I, Tainturier-D. Le diagnostic de gestation chez la jument. *Le Point Vétérinaire*. 1996, **28** (176), 123-132
69. Camillo-F, Vannozi-I, Rota-A, Panzani-D, Illuzi-A, Guillaume-D. Age at puberty, cyclicity, clinical response to PGF2 α , hCG and GnRH and embryo recovery rate in yearling mares. *Theriogenology*. 2002, **58**, 627-630
70. Camillo-F, Vannozi-I, Rota-A, Romagnoli-S, Aria-G. Comparison of embryo recovery rates from two-year-old and mature mares. *Proceedings of the 5th International Symposium on Equine Embryo Transfer*, Saari. 2000, 86-88
71. Card-CE, Wood-MR. Effects of acute administration of clenbuterol on uterine tone and equine fetal and maternal heart rates. *Biology of Reproduction, Monograph Series 1 : Equine Reproduction VI*. 1995, 7-11
72. Carnevale-EM, Bergfeldt-DR, Ginther-OJ. Aging effects on follicular activity and concentrations of FSH, LH, and progesterone in mares. *Animal Reproduction Science*. 1993, **31**, 287-299
73. Carnevale-EM, Ginther-OJ. Defective oocytes as a cause of subfertility in old mares. *Biology of Reproduction, Monograph Series 1 : Equine Reproduction VI*. 1995, 209-214
74. Carnevale-EM, Ginther-OJ. Relationships of age to uterine function and reproductive efficiency in mares. *Theriogenology*. 1992, **37**, 1101-1115
75. Carnevale-EM, Griffin-PG, Ginther-OJ. Age-associated subfertility before entry of embryos into the uterus in mares. *Equine Veterinary Journal*. 1993, **Supplement 15**, 31-35
76. Carnevale-EM, Ramirez-RJ, Squires-EL, Alvarenga-MA, Vanderwall-DK, McCue-PM. Factors affecting pregnancy rates and early embryonic death after equine embryo transfer. *Theriogenology*. 2000, **54** (6), 965-979
77. Carnevale-EM, Uson-M, Bozzola-JJ, King-SS, Scmitt-SJ, Gates-HD. Comparison of oocytes from young and old mares with light electron microscopy. *Theriogenology*. 1999, **51**, 229
78. Chandley-AC, Fletcher-J, Rossdale-PD, Peace-CK, Ricketts-SW, McEney-RJ, Thorne-JP, Short-RV, Allen-WR. Chromosome abnormalities as a cause of infertility in mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1975, **Supplement 23**, 377-383
79. Chevalier Clément-F, Abgrall-G. Mortalité embryonnaire, avortement, mortalité néonatale et en bas âge en élevage équin : fréquence et causes favorisantes. *Proceedings de la 14^{ème} Journée d'Etude du Centre d'Etude et de Recherche sur l'Economie et l'Organisation des Productions Animales (CEREOPA)*, Paris. 1988, 115-126
80. Chevalier-F, Palmer-E. Mortalité embryonnaire et avortement précoce chez la jument. *Proceedings de l'Association pour l'Etude de la Reproduction Animale*, Toulouse. 1984, 81-112
81. Chevalier-F, Palmer-E. Ultrasonic echography in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1982, **Supplement 32**, 423-430

82. Choi-YH, Roasa-LM, Love-CC, Varner-DD, Brinsko-SP, Hinrichs-K. Blastocyst formation rates *in vivo* and *in vitro* of *in vitro*-matured equine oocytes fertilized by intracytoplasmic sperm injection. *Biology of Reproduction*. 2003,
83. Clément-F. Hygiène de la monte des équidés. *Recueil de Médecine Vétérinaire Spécial Reproduction des Equidés*. 1992, **168** (11-12), 927-935
84. Couillin-P. Le rôle des anomalies chromosomiques dans les échecs de la reproduction chez l'homme. *Proceedings de l'Association pour l'Etude de la Reproduction Animale*, Toulouse. 1984, 25-40
85. Crump-A, Donaldson-WL, Miller-J, Kydd-JH, Allen-WR, Antczak, DF. Expression of major histocompatibility complex (MHC) antigens on horse trophoblast. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 379-388
86. Daels-PF. Intérêt de la supplémentation progestative en début de gestation chez la jument. *Compte-rendu du 1^{er} Colloque Européen sur la Transplantation Embryonnaire Equine*, Reims. 1997, 6-10
87. Daels-PF, Ammon-DC, Stabenfeldt-GH, Liu-IKM, Hughes-JP, Lasley-BL. Urinary and plasma estrogen conjugates, estradiol and estrone concentrations in nonpregnant and early pregnant mares. *Theriogenology*. 1991, **35** (5), 1001-1017
88. Daels-PF, Besognet-B, Hansen-BS, Mohammed-H, Odensvik-K, Kindahl-H. Effect of progesterone on PGF2 α secretion and outcome of pregnancy during cloprostenol-induced abortion in mares. *American Journal of Veterinary Research*. 1996, **57**, 1331-1337
89. Daels-PF, Briandt-C. Avortement précoce chez la jument : utilisation des traitements à base de progestérone. *Proceedings de l'Association pour l'Etude de la Reproduction Animale*, Paris. 2000, 85-89
90. Daels-PF, Hughes-JP, Jorge DeMoraes-M, Kindahl-H, Pascoe-J, Stabenfeldt-GH, Tarantal-A, Blake Caddel-L. Endocrinological and pathological changes following fetal death between days 44 and 62 of pregnancy in mares. *Proceedings of the Thirty-Seventh Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, San Francisco. 1-4 December 1991. 1992, 173-182
91. Daels-PF, Jorge DeMoraes-M, Stabenfeldt-GH, Hughes-JP, Lasley-B. The corpus luteum : a major source of oestrogen during early pregnancy in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1991, **Supplement 44**, 502-508
92. Daels-PF, Mohammed-H, Odensvik-K, Kindahl-H. Effect of flunixin meglumine on endogenous PGF2 α secretion during cloprostenol-induced abortion in mares. *American Journal of Veterinary Research*. 1995, **56**, 1603-1610
93. Daels-PF, Shideler-S, Lasley-BL, Hughes-JP, Stabenfeldt-GH. The source of oestrogen in early pregnancy in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1990, **90**, 55-61
94. Daels-PF, Stabenfeldt-GH, Hughes-JP, Odensvik-K, Kindahl-H. Effects of flunixin meglumine on endotoxin-induced prostaglandin-F2 α secretion during early pregnancy in mares. *American Journal of Veterinary Research*. 1991, **52** (2), 276-281
95. Daels-PF, Stabenfeldt-GH, Hughes-JP, Odensvik-K, Kindahl-H. Evaluation of progesterone deficiency as a cause of fetal death in mares with experimentally induced endotoxemia. *American Journal of Veterinary Research*. 1991, **52** (2), 282-288

96. Daels-PF, Stabenfeldt-GH, Hughes-JP, Odensvik-K, Kindahl-H. The role of PGF-2alpha in embryonic loss following systemic infusion of Salmonella typhimurium endotoxin in the mare and the protective action of altrenogest and flunixin meglumine. *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, San Diego. 1989, **34**, 169-171
97. Daels-PF, Stabenfeldt-H, Kindahl-H, Hughes-JP. Prostaglandin release and luteolysis associated with physiological and pathological conditions of the reproductive cycle of the mare : a review. *Equine Veterinary Journal*. 1989, **Supplement 8**, 29-34
98. Daels-P, Starr-M, Kindahl-H, Fredriksson-G, Hughes-JP, Stabenfeldt-GH. Effect of Salmonella typhimurium endotoxin on PGF-2 α release and fetal death in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 485-492
99. Darenius-K. Early foetal death in the mare. Histological, bacteriological and cytological findings in the endometrium. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 1992, **33** (2), 147-160
100. Darenius-K, Einarsson-S, Kindahl-H. Endocrine studies of early pregnancy loss in the mare : comparison within mares between pregnancy loss and consecutive pregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1991, **Supplement 44**, 726-727
101. Darenius-K, Fredriksson-G, Kindahl-H. Allyl trenbolone and flunixin meglumine treatment of mares with repeated embryonic loss. *Equine Veterinary Journal*. 1989, **Supplement 8**, 35-39
102. Darenius-K, Kindahl-H, Madej-A. Clinical and endocrine studies in mares with known history of repeated conceptus losses. *Theriogenology*. 1988, **29**, 1215-1232
103. Darenius-K, Kindahl-H, Madej-A. Clinical and endocrine aspects of early fetal death in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 497-498
104. Dobson-H, Smith-RF. What is stress, and how does it affect reproduction ? *Animal Reproduction Science*. 2000, **60-61**, 743-752
105. Dobson-H, Smith-RF. Stress and reproduction in farm animals. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1995, **Supplement 49**, 451-461
106. Douglas-RH. Some aspects of equine embryo transfer. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1982, **Supplement 32**, 405-408
107. Driancourt-MA. La reproduction chez la jument. *Proceedings du Centre d'Etude et de Recherche sur l'Economie et l'Organisation des Productions Animales (CEREOPA)*, Paris. 1981, 77-80
108. Ducos-A. Mortalité embryonnaire et génétique. *Proceedings de l'Association pour l'Etude de la Reproduction Animale : Mortalité Embryonnaire*, Paris. 2001, 51-65
109. Elits-BE, Scholl-DT, Paccamonti-DL, Causey-R, Klimczak-JC, Corley-JR. Prevalence of endometrial cysts and their effect on fertility. *Biology of Reproduction*, **Monograph Series1** : Equine Reproduction VI.1995, 527-532
110. Estrade-M. Contribution à l'étude des gestations gémellaires chez la jument. Enquête AVEF 1998-2000. *Thèse de Doctorat Vétérinaire*, Nantes. 2003, 173p
111. Feo-JC. Contralateral implantation in mares mated during postpartum oestrus. *Veterinary Record*. 1980, **106**, 368

112. Fisher-RA, Newlands-ES. Rapid diagnosis and classification of hydatidiform moles with polymerase chain reaction. *Journal of the American Medical Association*. 1994, **271**, 498
113. Flood-PF. Fertilization, early development, and the establishment of the placenta. In : *Equine Reproduction* Ed. McKinnon-AO, Voss-JL, Lea & Febiger, Philadelphia. 1993, 473-483
114. Gibbs-HM, Troedsson-MHT. Effect of acepromazine, detomidine, and xylazine on myometrial activity in the mare. *Biology of Reproduction, Monograph Series 1* : Equine Reproduction VI.1995, 489-493
115. Giles-RC, Donahue-JM, Hong-CB, Tuttle-PA, Petrites-Murphy-MB, Poonacha-KB, Roberts-AW, Tramontin-RR, Smith-B, Swerczek-TW. Causes of abortion, stillbirth, and perinatal death in horses : 3527 cases (1986-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1993, **203** (8), 1170-1175
116. Ginther-OJ. *Ultrasonic imaging and animal reproduction : Horses*. Ed. Equiservices, Cross Plains. 1995, 394p
117. Ginther-OJ. Embryology and placentation. In : *Reproductive biology of the mare, Basic and applied aspects*. Seconde édition, Ed. Equiservices, Cross Plains. 1992, 345-418
118. Ginther-OJ. Endocrinology of pregnancy. In : *Reproductive biology of the mare, Basic and applied aspects*. Seconde édition, Ed. Equiservices, Cross Plains. 1992, 419-456
119. Ginther-OJ. Maternal aspects of pregnancy. In : *Reproductive biology of the mare, Basic and applied aspects*. Seconde édition, Ed. Equiservices, Cross Plains. 1992, 291-344
120. Ginther-OJ. Reproductive efficiency. In : *Reproductive biology of the mare, Basic and applied aspects*. Seconde édition, Ed. Equiservices, Cross Plains. 1992, 499-562
121. Ginther-OJ. The nature of embryo reduction in mares with twin conceptuses : deprivation hypothesis. *American Journal of Veterinary Research*. 1989, **50**, 45-53
122. Ginther-OJ. Embryonic loss. In : *Ultrasonic imaging and reproductive events in the mare*. Ed. Equiservices, Cross Plains. 1986, 253-285
123. Ginther-OJ. Embryo-uterine interactions. In : *Ultrasonic imaging and reproductive events in the mare*. Ed. Equiservices, Cross Plains. 1986, 229-252
124. Ginther-OJ. The single embryo. In : *Ultrasonic imaging and reproductive events in the mare*. Ed. Equiservices, Cross Plains. 1986, 195-228
125. Ginther-OJ. Twins : origin and development. In : *Ultrasonic imaging and reproductive events in the mare*. Ed. Equiservices, Cross Plains. 1986, 287-314
126. Ginther-OJ. Dynamic physical interactions between the equine embryo and uterus. *Equine Veterinary Journal*. 1985, **Supplement 3**, 41-47
127. Ginther-OJ. Embryonic loss in mares : incidence, time of occurrence and hormonal involvement. *Theriogenology*. 1985, **23**, 77-89
128. Ginther-OJ. Embryonic loss in mares : nature of loss after experimental induction by ovariectomy or prostaglandin F-2alpha. *Theriogenology*. 1985, **24**, 87-98

129. Ginther-OJ. Intrauterine movement of the early conceptus in barren and post partum mares. *Theriogenology*. 1984, **21**, 633-644
130. Ginther-OJ, Bergfeldt-DR. Effect of GnRH treatment during the anovulatory season on multiple ovulation rate and on follicular development during the ensuing pregnancy in mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1990, **88**, 119-126
131. Ginther-OJ, Bergfeldt-DR, Leith-GS, Scraba-ST. Embryonic loss in mares : incidence and ultrasonic morphology. *Theriogenology*. 1985, **24**, 73-86
132. Ginther-OJ, Garcia-MC, Bergfeldt-DR, Leith-GS, Scraba-ST. Embryonic loss in mares : pregnancy rate, length of interovulatory intervals and progesterone concentrations associated with loss during days 11 to 15. *Theriogenology*. 1985, **24**, 409-417
133. Graham-TW, Giri-SN, Daels-PF, Cullor-JS, Keen-CL, Thurmond-MC, Dellinger-JD, Stabenfeldt-HH, Osburn-BI. Associations among PGF₂ α , plasma zinc, copper and iron concentrations and fetal loss in cows and mares. *Theriogenology*. 1995, **44**, 379-390
134. Grondahl-C, Hyttel-P. Nucleogenesis and ribonucleic acid synthesis in preimplantation equine embryos. *Biology of Reproduction*. 1996, **55** (4), 769-774
135. Halnan-CRE. Diagnosis of infertility in mares and stallions by karyotyping. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 659-660
136. Handler-J, Gomes-T, Waelchli-RO, Betteridge-KJ, Raeside-JI. Influence of cervical dilatation on pregnancy rates and embryonic development in inseminated mares. *Theriogenology*. 2002, **58**, 671-674
137. Haynes-SE, Reisner-AH. Cytogenetic and DNA analyses of equine abortion. *Cytogenetic and Cellular Genetic*. 1982, **34**, 204-214
138. Hearn-P, Bonnett-B, Samper-J. Factors influencing pregnancy and pregnancy loss on one thoroughbred farm. *Proceedings of the Thirty-Ninth Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, Lexington, 5-8 December 1993. 1993, 161-163
139. Henneke-DR, Potter-GD, Kreider-JL. Body condition during pregnancy and lactation and reproductive efficiency of mares. *Theriogenology*. 1984, **21**, 897-909
140. Henneke-DR, Potter-GD, Kreider-JL, Yeates-BF. Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. *Equine Veterinary Journal*. 1983, **15**, 371-372
141. Hershman-L, Douglas-RH. The critical period for the maternal recognition of pregnancy in pony mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1979, **Supplement 27**, 395-401
142. Hinrichs-K, Kenney-RM. Effect of timing of progesterone administration on pregnancy rate after embryo transfer in ovariectomized mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 439-443
143. Hinrichs-K, Sertich-PL, Cummings-MR, Kenney-RM. Pregnancy in ovariectomized mares achieved by conceptus transfer : a preliminary study. *Equine Veterinary Journal*. 1985, **Supplement 3**, 74-76
144. Holtan-DW, Squires-EL, Lapin-DR, Ginther-OJ. Effect of ovariectomy on pregnancy in mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1979, **Supplement 27**, 457-463

145. Hughes-JP, Trommershausen Smith-A. Infertility in the horse associated with chromosomal abnormalities. *Australian Veterinary Journal*. 1977, **53**, 355-359
146. Huhtinen-M, Koskinen-E, Skidmore-JA, Allen-WR. Recovery rate and quality of embryos from mares inseminated after ovulation. *Theriogenology*. 1996, **45**, 719-726
147. Imel-KJ, Squires-EL, Shideler-RK. A comparison of reproductive performance of fertile versus infertile donor mares. *Theriogenology*. 1981, **15**, 107
148. Irvine-CHG, Sutton-P, Turner-JE, Merrick-PE. Changes in plasma progesterone concentrations from days 17 to 42 of gestation in mares maintaining or losing pregnancy. *Equine Veterinary Journal*. 1990, **22** (2), 104-106
149. Irwin-CFP. Early pregnancy testing and its relationship to abortion. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1975, **Supplement 23**, 485-489
150. Jeffcott-LB, Hyland-JH, MacLean-AA, Dyke-T, Robertson Smith-G. Changes in maternal hormone concentrations associated with induction of fetal death at day 45 of gestation in mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 461-467
151. Kasman-LH, Hughes-JP, Stabenfeldt-GH, Starr-MD, Lasley-BL. Estrone sulfate concentrations as an indicator of fetal demise in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 1988, **49** (2), 184-187
152. Kasman-LH, Stabenfeldt-GH, Hughes-JP, Couto-MA, Lasley-BL. Circulating oestrone sulphate concentrations in pregnant mares undergoing ovariectomy. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 721-723
153. Katila-T. Onset and duration of uterine inflammatory response of mares after insemination with fresh semen. *Biology of Reproduction, Monograph Series 1* : Equine Reproduction VI. 1995, 515-517
154. Katila-T, Koskinen-E, Oijala-M. Evaluation of the post-partum mare in relation to foal heat breeding. *Journal of the Veterinary Medical Association*. 1988, **35**, 92-100
155. Keenan-LR, Forde-D, McGeady-TA, Quinn-PJ, Roche-JF. Ultrastructure of the endometrium of mares in anoestrus, oestrus, dioestrus and early pregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1991, **Supplement 44**, 695-696
156. Keenan-LR, Forde-D, McGeady-T, Wade-J, Roche-JF. Endometrial histology of early pregnant and non-pregnant mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 499-504
157. Kenney-RM. A review of the pathology of the equine oviduct. *Equine Veterinary Journal*. 1993, **Supplement 15**, 42-46
158. Kenney-RM. Cyclic and pathologic changes of the mare endometrium as detected by biopsy, with a note on early embryonic death. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1978, **172**, 241-262
159. Kenney-RM, Bergman-RV, Cooper-WL, Morse-GW. Minimal contamination techniques for breeding mares : technique and preliminary findings. *Proceedings of the 21st Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, Michigan State University. 1975, 327-336

160. Kenney-RM, Doig-PA. Equine endometrial biopsy. In : *Current Therapy In Theriogenology*. Seconde édition, Ed. Morrow-DA, Saunders-WB, Philadelphia. 1986, 723-729
161. Kindahl-H, Daels-P, Odensvik-K, Daunt-D, Fredricksson-G, Stabenfeldt-G, Hughes-JP. Experimental models of endotoxaemia related to abortion in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1991, **Supplement 44**, 509-516
162. Kindahl-H, Knudsen-O, Madej-A. Progesterone, prostaglandin F_{2α}, PMSG and oestrone sulfate during early pregnancy in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1982, **Supplement 32**, 353-359
163. King-WA. Chromosome abnormalities and pregnancy failure in domestic animals. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*. 1990, **34**, 229-250
164. King-WA. Intrinsic embryonic factors that may affect survival after transfer. *Theriogenology*. 1985, **23**, 161-174
165. King-WA, Desjardins-M, Xu-KP. Chromosome analysis of horse oocytes cultured *in vitro*. *Génétique, Sélection, Evolution*. 1990, **22**, 151-160
166. Knowles-JE, Squires-EL, Shideler-RK, Tarr-SF, Nett-TM. Relationship of progesterone to early pregnancy loss in mares. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1993, **13** (9), 528-533
167. Koskinen-E, Katila-T. Uterine involution, ovarian activity, and fertility in the post-partum mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 733-734
168. Koskinen-E, Lindeberg-H, Kuntsi-H, Ruotsalainen-L, Katila-T. Fertility of mares after postovulatory insemination. *Journal of Veterinary Medical Association*. 1990, **37**, 77-80
169. Kotilainen-T, Kuusela-E, Virtanen-K, Katila-T. Changes in the composition of uterine flushings in post partum mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1991, **Supplement 44**, 704-705
170. Kubiak-JR. Postpartum reproductive performance in the multiparous mare fed to obesity. *Theriogenology*. 1989, **32**, 27-36
171. Lagneaux-D. Qualité des embryons équin. *Compte-rendu du 1^{er} Colloque Européen Sur La Transplantation Embryonnaire Equine*, Reims. 1997, 18-21
172. Lascombes-FA, Pashen-RL. Results from embryo freezing and post ovulation breeding in a commercial embryo transfer programme. *Proceedings Of The 5th International Symposium On Equine Embryo Transfer*, Saari. 2000, 95-96
173. Laugier-C, Foursin-M, Foucher-N, Sevin-C. Attitude pratique face à un avortement. *Proceedings de l'Association des Vétérinaires Equins de France*, Montpellier. 2003, 332-352
174. Leblanc-MM. Identification and treatment of the compromised equine fetus : a clinical perspective. *Equine Veterinary Journal*. 1997, **Supplement 24**, 100-103
175. Leith-GS, Ginther-OJ. Mobility of the conceptus and uterine contractions in the mare. *Theriogenology*. 1985, **24**, 701-711
176. Ley-WB. Influence of the sire on early embryonic loss in domestic large animals. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 1985, **7**, 277-294

177. Loy-RG. Characteristics of postpartum reproduction in mares. *Veterinary Clinics of North America : Large Animal Practice*. 1980, **2** (2), 345-359
178. Loy-RG, Evans-MJ, Pemstein-R, Taylor-TB. Effects of injected ovarian steroids on reproductive patterns and performance in post-partum mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1982, **Supplement 32**, 199-204
179. Malschitzky-E, Schilela-A, Mattos-ALG, Garbade-P, Gregory-RM, Mattos-RC. Effect of intra-uterine fluid accumulation during and after foal-heat and of different management techniques on the postpartum fertility of Thoroughbred mares. *Theriogenology*. 2002, **58**, 495-498
180. Marteau-AS. Contribution à l'étude du diagnostic de gestation chez la jument : essai de mise en évidence de l'EPF par une technique ELISA. *Thèse de Doctorat Vétérinaire*, Nantes. 2002, 79p
181. Mattos-RC, Rocha-AL, Zimmer-O, Mattos-RC, Wald-VB, Gregory-RM. Use of methylergonovine maleate and cloprostenol during uterine involution to improve conception rates of foal heat. *Biology of Reproduction, Monograph Series 1 : Equine Reproduction VI*. 1995, 533-537
182. McDowell-KJ. Restricted conceptus mobility results in failure of pregnancy maintenance in mares. *Biology of Reproduction*. 1988, **39**, 340-348
183. McDowell-KJ, Powell-DG, Baker-CB. Effect of book size and age of mare and stallion on foaling rate in Thoroughbred horses. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1992, **12** (6), 364-367
184. McDowell-KJ, Sharp-DC, Peck-LS, Cheves-LL. Effect of restricted conceptus mobility on maternal recognition of pregnancy in mares. *Equine Veterinary Journal*. 1985, **Supplement 3**, 23-24
185. McFeely-RA. Chromosome abnormalities. *Veterinary Clinics of North America : Food Animal Practice*. 1993, **9** (1), 11-22
186. McFeely-RA. A review of cytogenetics in equine reproduction. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1975, **Supplement 23**, 371-374
187. McKinnon-AO, Nobelius-AM, Hyland-JH, Vasey-JR. Ability of progestins to maintain pregnancy in the mare. *Australian Equine Veterinarian*. 1992, **10** (3), 142
188. McKinnon-AO, Squires-EL. Morphologic assessment of the equine embryo. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1988, **192** (3), 401-406
189. McKinnon-AO, Squires-EL, Carnevale-EM, Hermetet-MJ. Ovariectomized steroid-treated mares as embryo transfer recipients and as a model to study the role of progestins in pregnancy maintenance. *Theriogenology*. 1988, **29** (5), 1055-1063
190. McKinnon-AO, Squires-EL, Harrison-LA, Blach-EL, Shideler-RK. Ultrasonographic studies on the reproductive tract of mares after parturition. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1988, **192** (3), 350-353
191. McLachlan-NJ, Conley-AJ, Kennedy-PC. Bluetongue and equine viral arteritis viruses as models of virus-induced fetal injury and abortion. *Animal Reproduction Science*. 2000, **60-61**, 643-651
192. Merkt-H, Günzel-AR. A survey of early pregnancy losses in West German Thoroughbred mares. *Equine Veterinary Journal*. 1979, **11** (4), 256-258

193. Merkt-H, Jöchle-W. Abortions and twin pregnancies in Thoroughbreds : rate of occurrence, treatments and prevention. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1993, **13** (12), 690-694
194. Meyers-PJ. Twinning in the mare. *Equine Veterinary Data*. 1993, **14** (9), 17
195. Meyers-PJ, Bonnett-BN, McKee-SL. Quantifying the occurrence of early embryonic mortality on three equine breeding farms. *Canadian Veterinary Journal*. 1991, **32**, 665-672
196. Meyers-PJ, Bonnett-BN, McKee-SL. An epidemiological approach to the investigation of early embryonic mortality in mares. *Proceedings of the Annual Meeting of the Society for Theriogenology*. 1990, 152-168
197. Mitchell-D, Allen-WR. Observations on reproductive performance in the yearling mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1975, **Supplement 23**, 531-536
198. Mitchell-D, Betteridge-KJ. Persistence of endometrial cups and serum gonadotrophin following abortion in the mare. *Proceedings of the 7th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination*, Munich, 6-9 juin 1972. 1973, **1**, 567-570
199. Moberg-R. The occurrence of early embryonic death in the mare in relation to natural service and artificial insemination with fresh or deep-frozen semen. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1975, **Supplement 23**, 537-539
200. Moglabey-YB, Kircheisen-R, Seoud-M, Mogharbel-NEI, Van Den Veyver-I, Slim-R. Genetic mapping of a maternal locus responsible for familial hydatidiform moles. *Human Molecular Genetics*. 1999, **8**, 667-671
201. Montavon-SME, Daels-PF, Stabenfeldt-GH, Odensvik-K, Hughes-JP. The role of endogenous prostaglandin release in abortion in mares induced by PGF2 α analogue administration. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1991, **Supplement 44**, 724-725
202. Morgenthal-JC, Van Niekerk-CH. Plasma progestagen levels in normal mares with luteal deficiency during early pregnancy, and in twinning habitual aborters. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1991, **Supplement 44**, 728-729
203. Morgenthal-JC, Van Niekerk-CH. The detrimental effect of the suckling foal on the maintenance of pregnancy in the Thoroughbred mare. *Proceedings of the 11th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination*, Dublin. 1988, **2**, 54
204. Morgenthal-JC, Van Niekerk-CH. The effect of twinning on the concentration of total plasma progestagens in the Thoroughbred mare. *Proceedings of the 11th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination*, Dublin. 1988, **2**, 50
205. Morgenthal-JC, VanNiekerk-CH. Twinning, infectious and habitual abortions as related to total plasma progestagens in the Thoroughbred mare. *Proceedings of the 10th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination*, University of Illinois. 1984, **2**, 92-94
206. Newcombe-JR. Embryonic loss and abnormalities of early pregnancy. *Equine Veterinary Education*. 2000, **12** (2), 88-101
207. Newcombe-JR. Observations on early pregnancy diagnosis and early embryonic loss in the mare. *Irish Veterinary Journal*. 1997, **50** (9), 534-536

208. Newcombe-JR, Martinez-TA, Peters-AR. The effect of the gonadotropin-releasing hormone analog, buserelin, on pregnancy rates in horse and pony mares. *Theriogenology*. 2001, **55**, 1619-1631
209. Osborne-VE. Factors influencing foaling percentages in Australian mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1975, **Supplement 23**, 477-483
210. Palmer-E. Factors affecting stallion semen survival and fertility. *Proceedings of the 10th International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination*, University of Illinois. 1984, **3**, 377-379
211. Palmer-E, Chavatte-Palmer-P. Physiologie de la phase embryonnaire chez la jument. *Proceedings de l'Association pour l'Etude de la Reproduction Animale : Mortalité Embryonnaire*, Paris. 2001, 22-28
212. Palmer-J. Fetal monitoring. *Proceedings of the Annual Meeting of the Society for Theriogenology*, Baltimore. 1998, 39-43
213. Paris-M. Cytogénétique animale : les anomalies chromosomiques chez les mammifères d'élevage. *Thèse de Doctorat Vétérinaire*, Nantes. 1995, 149p
214. Pascoe-DR. Effect of adding autologous plasma to an intrauterine antibiotic therapy after breeding on pregnancy rates in mares. *Biology of Reproduction*, **Monograph Series 1** : Equine Reproduction VI. 1995, 539-543
215. Pascoe-DR, Pascoe-RR, Hughes-JP, Stabenfeldt-GH, Kindahl-H. Management of twin conceptuses by manual embryonic reduction. *American Journal of Veterinary Research*. 1987, **48** (11), 1594-1599
216. Pascoe-DR, Stover-SM. Effect of surgical manipulation, placental fluid and flunixin meglumin on fetal viability and PGF₂ α release in the gravid uterus of the mare. *American Journal of Veterinary Research*. 1989, **50** (9), 1505-1511
217. Pickett-BW, Squires-EL, McKinnon-AO, Shideler-RK, Voss-JL. Management of the mare for maximum reproductive efficiency. *Animal Reproduction and Biotechnology Laboratory Bulletin*. 1989, **6** (61-71), 117-120
218. Plante-C, Escobar-CJ. Reproduction équine : la jument infertile. *Le Médecin Vétérinaire du Québec*. 1999, **29** (3), 149-153
219. Platt-H. Aetiological aspects of abortion in the Thoroughbred mare. *Journal of Comparative Pathology*. 1973, **83**, 199-205
220. Pope-WF. Uterine asynchrony : a cause of embryonic loss. *Biology of Reproduction*. 1988, **39**, 999-1003
221. Potter-JT, Kreider-JL, Potter-GD, Forrest-DW, Jenkins-WL, Evans-JW. Embryo survival during early gestation in energy-deprived mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 715-716
222. Pycock-JF, Newcombe-JR. The effect of the gonadotrophin-releasing hormone analog, buserelin, administered in diestrus on pregnancy rates and pregnancy failure in mares. *Theriogenology*. 1996, **46**, 1097-1101

223. Rathwell-AC, Asbury-AC, Hansen-PJ, Archbald-LF. Reproductive function of mares given PGF-2 α daily from day 42 of pregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 507-508
224. Riera-FL, Roldan-JE, Hinrichs-K. Effect of insemination timing on embryo recovery rate, pregnancy rate after transfer and pregnancy loss rate in a commercial embryo transfer programme. *Proceedings of the 5th International Symposium on Equine Embryo Transfer*, Saari. 2000, 89-90
225. Romagnano-A, King-WA, Richer-CL, Perrone-MA. A direct technique for the preparation of chromosomes from early equine embryo. *Canadian Journal of Genetic and Cytology*. 1985, **27**, 365-369
226. Rosati-I, Berlinguer-F, Bogliolo-L, Leoni-G, Ledda-S, Naitana-S. The effect of co-culture on the development of *in vitro* matured equine oocytes after intracytoplasmic sperm injection. *Equine Veterinary Journal*. 2002, **34** (7), 673-678
227. Saacke-RG, Dalton-JC, Nadir-S, Nebel-RL, Bame-JH. Relationship of seminal traits and insemination time to fertilization rate and embryo quality. *Animal Reproduction Science*. 2000, **60-61**, 663-677
228. Saltiel-A, Gutierrez-A, Buen Llado-N, Sosa-C. Cervico-endometrial cytology and physiological aspects of the post-partum mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 305-309
229. Saltiel-A, Paramo-R, Murcia-C, Tolosa-J. Pathologic findings in the oviducts of mares. *American Journal of Veterinary Research*. 1986, **47**, 594-597
230. Samuel-CA, Allen-WR, Steven-DH. Studies on the equine placenta. *Journal of reproduction and Fertility*. 1974, **41**, 441-445
231. Santschi-EM. Gastrointestinal disease and abortion. In : *Current Techniques in Equine Surgery and Lameness*. Seconde édition, WB Saunders Company, Philadelphia. 1998, 311-313
232. Santschi-EM, LeBlanc-MM. Fetal and placental conditions that cause high-risk pregnancy in mares. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 1995, **17** (5), 710-719
233. Santschi-EM, LeBlanc-MM, Weston-PG. Progestagen, oestrone sulphate and cortisol concentrations in pregnant mares during medical and surgical disease. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1991, **Supplement 44**, 627-634
234. Sauer-MV, Paulson-RJ, Lobo-RA. Reversing the natural decline in human fertility. *Journal of the American Medical Association*. 1992, **268**, 1275-1279
235. Schlafer-DH, Dougherty-EP, Woods-GL. Light and ultrastructural studies of morphological alterations in embryos collected from maiden and barren mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 695
236. Schwab-CA, Evans-JW, Potter-GD. Prolactin and progesterone concentrations during early pregnancy and relationship to pregnancy loss prior to day 45. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1990, **10** (4), 280-283

237. Sevinga-M, Schukken-YH, Hesselink-JW, Jonker-FH. Relationship between ultrasonic characteristics of the corpus luteum, plasma progesterone concentration and early pregnancy diagnosis in Friesian mares. *Theriogenology*. 1999, **52**, 585-592
238. Sharp-DC. The early fetal life of the equine conceptus. *Animal Reproduction Science*. 2000, **60-61**, 679-689
239. Sharp-DC, McDowell-KJ. Critical events surrounding the maternal recognition of pregnancy in mares. *Equine Veterinary Journal*. 1985, **Supplement 3**, 19-22
240. Sharp-DC, Thatcher-MJ, Salute-ME, Fuchs-AR. Relationship between endometrial oxytocin receptors and oxytocin-induced PGF₂ α release during the oestrous cycle and early pregnancy in pony mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1997, **109**, 137-144
241. Shideler-RK, Squires-EL, Voss-JL, Eikenberry-DJ, Pickett-BW. Progestagen therapy of ovariectomized pregnant mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1982, **Supplement 32**, 459-464
242. Simpson-DJ, Greenwood-RES, Ricketts-SW, Rosedale-PD, Sanderson-M, Allen-WR. Use of ultrasound echography for early diagnosis of single and twin pregnancy in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1982, **Supplement 32**, 431-439
243. Sirois-J, Betteridge-KJ, Goff-AK. Prostaglandin F₂-alpha release, progestin secretion and conceptus growth associated with successful and unsuccessful transcervical embryo transfer and reinsertion in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1986, **Supplement 35**, 419-427
244. Slone-DE. Treatment of pregnant mares with colic : practical considerations and concerns. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 1993, **15**, 117-120
245. Squires-EL. Early embryonic loss. In : *Equine Diagnostic Ultrasonography*. Ed. Williams & Wilkins Company, Baltimore. 1998, 157-163
246. Squires-EL, Bosu-WTK. Induction of abortion during early to midgestation. In : *Equine reproduction* Ed. McKinnon-AO, Voss-JL, Lea & Febiger, Philadelphia. 1993, 563-566
247. Squires-EL, Imel-KJ, Iuliano-MF, Shideler-RK. Factors affecting reproductive efficiency in an equine embryo transfer program. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1982, **Supplement 32**, 409-414
248. Squires-EL, Reger-HP, Maclellan-LJ, Bruemmer-JE. Effect of time of insemination and site of insemination on pregnancy rates with frozen semen. *Theriogenology*. 2002, **58**, 655-658
249. Squires-EL, Voss-JL, Maher-JM, Shideler-RK. Fertility of young mares after long-term anabolic steroid treatment. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1985, **186** (6), 583-586
250. Stabenfeldt-GH, Daels-PF, Munro-CJ, Kindahl-H, Hughes-JP, Lasley-B. An oestrogen conjugate enzyme immunoassay for monitoring pregnancy in the mare : limitations of the assay between days 40 and 70 of gestation. Proceedings Of The 5th International Symposium On Equine Reproduction. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1991, **Supplement 44**, 37-44
251. Steel-CM, Gibson-KT. Colic in the pregnant and periparturient mare. *Equine Veterinary Education*. 2001, **13** (2), 94-104

252. Steiger-K, Kersten-F, Aupperle-H, Schoon-D, Schoon-HA. Puerperal involution in the mare - morphological studies in correlation with the course of birth. *Theriogenology*. 2002, **58**, 783-786
253. Swerczek-TW. Early fetal death and infectious placental disease in the mare. *Proceedings of the 25th Annual Convention of the American Association of Equine Practicionners*, Miami Beach, 2-5 décembre 1979. 1980, 173-179
254. Takagi-M, Nishimura-K, Oguri-N, Ohnuma-K, Ito-K, Takahashi-J, Yasuda-Y, Miyazawa-K, Sato-K. Measurement of early pregnancy factor activity for monitoring the viability of the equine embryo. *Theriogenology*. 1998, **50** (2), 255-262
255. Tengelsen-LA, Yamini-B, Mullaney-TP, Bell-TG, Render-JA, Patterson-JS, Steficek-BA, Fitzergald-SD, Kennedy-FA, Slanker-MR, Ramos-Vara-JA. A 12-year retrospective study of equine abortion in Michigan. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1997, **9** (3), 303-306
256. Torp-M, Helmen-P, Odegaard-S. Early pregnancy loss in the mare, loss rates and aetiological aspects. *Norsk Veterinaertidsskrift*. 1989, **101** (5), 319-327
257. Troedsson-MHT. Myometrial activity and progestin supplementation. *Proceedings of The Equine Symposium and Annual Conference*, Texas. 2000, 17-22
258. Troedsson-MHT. The role and source of progesterone during pregnancy. *Proceedings of The Equine Symposium and Annual Conference*, Texas University. 2000, 21-22
259. Troedsson-MHT. Abortion. In : *Current Therapy in Equine Medicine*. Quatrième édition, Ed. Robinson-NE, WB Saunders Company, Philadelphia. 1997, 534-541
260. Troedsson-MHT. Diseases of the uterus. In : *Current Therapy in Equine Medicine*. Quatrième édition, Ed. Robinson-NE, WB Saunders Company, Philadelphia. 1997, 517-525
261. Turner-JE, Irvine-CHG. Effect of prolonged administration of anabolic and androgenic steroids on reproductive function in the mare. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1982, **Supplement 44**, 213-218
262. Unger-C, Schneider-F, Hoppen-HO, Becker-F, Nürnberg-G, Kanitz-W. Pregnancy rates in mares after application of gonadotropin releasing hormone analogue, Buserelin, in warmblood mares. *Theriogenology*. 2002, **58**, 635-638
263. Vagner-I. Conduite diagnostique et thérapeutique lors de gémellité chez la jument : étude de terrain. *Thèse de Doctorat Vétérinaire*, Nantes. 2003, 143p
264. Valon-F. Mortalité embryonnaire et fœtale précoces chez la jument, facteurs d'environnement maternels et utérins. *Proceedings de l'Association pour l'Etude de la Reproduction Animale*, Toulouse. 1984, 113-136
265. Vanderwall-DK. Early embryonic loss in the mare : current perspectives. *Proceedings of the Equine Symposium And Annual Conference*, Texas University. 2000, 271-277
266. Vanderwall-DK. Early embryonic development and evaluation of equine embryo viability. *Veterinary Clinics of North America : Equine Practice*. 1996, **12** (1), 61-83
267. Vanderwall-DK, Squires-EL, Brinsko-SP, McCue-PM. Diagnosis and management of abnormal embryonic development characterized by formation of an embryonic vesicle without an embryo in mares. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2000, **217** (1), 58-63

268. VanNiekerk-CH, Morgenthal-JC. Fetal loss and the effect of stress on plasma progesterone levels in pregnant Thoroughbred mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1982, **Supplement 32**, 453-457
269. VanNiekerk-CH, Morgenthal-JC, Starke-CJ. The effect of nutritional stress on the plasma progesterone levels and embryonic mortality in twin pregnancies of mares. *Journal of the South African Veterinary Association*. 1983, **54**, 65-66
270. VanNiekerk-FE, VanNiekerk-CH. The effect of dietary protein on reproduction in the mare. VI. Serum progesterone concentrations during pregnancy. *Journal of the South African Veterinary Association*. 1998, **69** (4), 143-149
271. VanNiekerk-FE, VanNiekerk-CH. The effect of dietary protein on reproduction in the mare. VII. Embryonic development, early embryonic death, foetal losses and their relationship with serum progesterone. *Journal of the South African Veterinary Association*. 1998, **69** (4), 150-155
272. Vanroose-G, Kruif-A, Van Soom-A. Embryonic mortality and embryo-pathogen interactions. *Animal Reproduction Science*. 2000, **60-61**, 131-143
273. Villahoz-MD. Increased pregnancy rates in postpartum mares and early embryonic death. *Proceedings of the Society for Theriogenology Annual Meeting*. 1989, 210-221
274. Villahoz-MD, Squires-EL, Voss-JL, Shideler-RK. Some observations on early embryonic death in mares. *Theriogenology*. 1985, **23**, 915-924
275. Viuff-D, Hendriksen-PJ, Vos-PL, Dieleman-SJ, Bibby-BM, Greve-T, Hyttel-P, Thomsen-PD. Chromosomal abnormalities and development kinetics in *in vitro*-developed embryos at days 2 to 5 after ovulation. *Biology of Reproduction*. 2001, **65**, 204-208
276. Vogelsang-SG, Vogelsang-MM. Influence of donor parity and age on the success of commercial equine embryo transfer. *Equine Veterinary Journal*. 1989, **Supplement 8**, 71-72
277. Voller-BE, Parry Weeks-LC, Holtan-DW. The effect of regumate, a synthetic progestin, on early pregnancy maintenance, conceptus growth, and corpora lutea development in pregnant pony mares. *Equine Veterinary Science*. 1991, **11** (1), 46
278. Voss-JL, Pickett-BW. Effect of a nutritional supplement on pregnancy rate in nonlactating mares. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1974, **165** (8), 702-703
279. Voss-JL, Pickett-BW, Back-DG, Burwash-LD. Effect of rectal palpation on pregnancy rate of nonlactating, normally cycling mares. *Journal of Animal Science*. 1975, **41** (3), 829-834
280. Watson-ED, Sertich-PL. Prostaglandin production by horse embryos and the effect of co-culture of embryos with endometrium from pregnant mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1989, **87**, 331-336
281. Weber-JA, Freeman-DA, Vanderwall-DK, Woods-GL. Prostaglandin E₂ secretion by oviductal transport-stage equine embryos. *Biology of Reproduction*. 1991, **45**, 8-11
282. Whitwell-KE. Investigations into fetal and neonatal losses in the horse. *Veterinary Clinics of North America : Large Animal Practice*. 1980, **2** (2), 313-331
283. Woods-GL. Pregnancy loss : a major cause of subfertility in the mare. *Equine Practice*. 1989, **11** (5), 29-32

284. Woods-GL, Baker-CB, Baldwin-JL, Ball-BA, Bilinski-J, Cooper-WL, Ley-WB, Mank-EC, Erb-HN. Early pregnancy loss in brood mares. *Journal of Reproduction and Fertility*. 1987, **Supplement 35**, 455-459
285. Woods-GL, Baker-CB, Bilinski-J, Hillman-RB, Mank-EC, Sluiter-F. A field study on early pregnancy loss in Standardbred and Thoroughbred mares. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1985, **5** (5), 264-267
286. Woods-GL, Baker-CB, Hillman-RB, Schlafer-DH. Recent studies relating to early embryonic death in the mare. *Equine Veterinary Journal*.. 1985, **Supplement 3**, 104-107
287. Woods-GL, Bergfelt-DR, Ginther-OJ. Effects of time of insemination relative to ovulation on pregnancy rate and embryonic loss rate in mares. *Equine Veterinary Journal*. 1990, **22** (6), 410-415
288. Woods-GL, Ginther-OJ. Intrauterine embryo reduction in the mare. *Theriogenology*. 1983, **20** (6), 699-706
289. Woods-GL, Hillman-RB, Schlafer-DH. Recovery and evaluation of embryos from normal and infertile mares. *Cornell Veterinarian*. 1986, **76**, 386-394

Autres documents consultés

Cours de Gynécologie Equine, Tome 1 : Suivi et maîtrise du cycle et de la gestation & Transplantation embryonnaire. Ecoles Nationales Vétérinaires d'Alfort, Nantes et Toulouse, 2002-2003

Cours de Gynécologie Equine, Tome 2 : Pathologie gynécologique. Ecoles Nationales Vétérinaires d'Alfort, Nantes et Toulouse, 2002-2003