



OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/21643>

To cite this version:

Brevaux, Julie. *Relation entre le poids de naissance, la croissance précoce, l'hétérogénéité du poids de naissance au sein de la portée et le risque de mortalité néonatale et pédiatrique*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2018, 115 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

RELATION ENTRE LE POIDS DE NAISSANCE, LA CROISSANCE PRECOCE, L'HETEROGENEITE DU POIDS DE NAISSANCE AU SEIN DE LA PORTEE ET LE RISQUE DE MORTALITE NEONATALE ET PEDIATRIQUE CHEZ LE CHIEN

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

BREVAUX Julie

Née, le 30/10/1992 à Lyon (69)

Directeur de thèse : Mme Sylvie CHASTANT-MAILLARD

JURY

PRESIDENT :

M. Jean PARINAUD

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Sylvie CHASTANT-MAILLARD

Mme Hanna MILA

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

Mme Amélie MUGNIER

M. Aurélien GRELLET

Ingénieur de Recherches à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Ingénieur de Recherches à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directrice : **Madame Isabelle CHMITELIN**

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AUTEFAGE **André**, *Pathologie chirurgicale*
Mme CLAUW **Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
M. CONCORDET **Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
M DELVERDIER **Maxence**, *Anatomie Pathologique*
M. ENJALBERT **Francis**, *Alimentation*
M. FRANC **Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. PETIT **Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. SCHELCHER **François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

M. BERTAGNOLI **Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
M. BERTHELOT **Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. BOUSQUET-MELOU **Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. BRUGERE **Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
Mme CHASTANT-MAILLARD **Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
M. DUCOS **Alain**, *Zootchnie*
M. FOUCRAS **Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mme GAYRARD-TROY **Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
Mme HAGEN-PICARD, **Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
M. JACQUIET **Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. LEFEBVRE **Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. MEYER **Gilles**, *Pathologie des ruminants*
M. SANS **Pierre**, *Productions animales*
Mme TRUMEL **Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

M. BAILLY **Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme BOULLIER **Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme BOURGES-ABELLA **Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
Mme CADIERGUES **Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
M. GUERRE **Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M GUERIN **Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
Mme LACROUX **Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
Mme LETRON-RAYMOND **Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. MAILLARD **Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme MICHAUD Françoise, *Professeur d'Anglais*
M SEVERAC Benoît, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*
Mme DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*
Mme MEYNADIER Annabelle, *Alimentation*
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*
Mme BENNIS-BRET Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme BIBBAL Delphine, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme BOUHSIRA Emilie, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. CONCHOU Fabrice, *Imagerie médicale*
M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*
M. CUEVAS RAMOS Gabriel, *Chirurgie Equine*
Mme DANIELS Hélène, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mme DAVID Laure, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme DEVIERS Alexandra, *Anatomie-Imagerie*
M. DOUET Jean-Yves, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*
Mme FERRAN Aude, *Physiologie*
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme LALLEMAND Elodie, *Chirurgie des Equidés*
Mme LAVOUE Rachel, *Médecine Interne*
M. LE LOC'H Guillaume, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. LIENARD Emmanuel, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, *Pathologie Chirurgicale*
Mme MILA Hanna, *Elevage des carnivores domestiques*
M. NOUVEL Laurent, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mme PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme PAUL Mathilde, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M. VERGNE Timothée, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
M. RABOISSON Didier, *Productions animales (ruminants)*
M. VOLMER Romain, *Microbiologie et Infectiologie*
Mme WARET-SZKUTA Agnès, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. CARTIAUX Benjamin, *Anatomie-Imagerie médicale*
Mme COSTES Laura, *Hygiène et industrie des aliments*
M. GAIDE Nicolas, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. JOUSSERAND Nicolas, *Médecine interne des animaux de compagnie*

Mise à jour au 03/04/2018

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean PARINAUD

Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Biologie de la reproduction

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,
Hommage respectueux.

A Madame le Professeure Sylvie CHASTANT-MAILLARD

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie de la reproduction

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la direction de notre thèse,
Pour nous avoir confié ce travail et nous avoir guidé tout au long de sa réalisation,
Pour son aide précieuse et sa patience,
Sincères remerciements.

A Madame le Docteur Hanna MILA,

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Pathologie de la reproduction

Qui a aimablement accepté de faire partie de notre jury de thèse
Sincères remerciements.

A Madame Amélie MUGNIER,

Ingénieur de recherches à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Qui a suivi de près la progression de cette étude et a toujours été disponible pour nous aiguiller.
Pour son aide précieuse et sa disponibilité,
Sincères remerciements.

A Monsieur Aurélien GRELLET,

Ingénieur de recherches à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Qui nous a guidée dans les premiers pas de ce travail,
Pour son aide et sa gentillesse,
Sincères remerciements.

A Madame Manon LECARPENTIER et Madame Clara MARTINEZ,

Docteurs vétérinaires,

Qui nous ont transmis leur base de données et guidé dans les premiers pas de cette étude,
Pour leur aide, leur patience et leur gentillesse,
Sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	5
TABLE DES MATIERES	7
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
TABLE DES ILLUSTRATIONS	13
TABLE DES TABLEAUX.....	15
LISTE DES ANNEXES.....	17
INTRODUCTION	19
PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	21
I. Petit poids de naissance, retard de croissance intra-utérin et petit pour l'âge gestationnel	23
A. Définitions.....	23
B. Comment définir la valeur seuil du « Petit poids de naissance ».....	24
1. Une valeur arbitraire	24
2. Un pourcentage du poids de la mère	24
3. Premier quartile	24
4. Deux écart-types en dessous de la moyenne	25
5. 10 ^{ème} , 5 ^{ème} ou 3 ^{ème} percentile	25
6. Augmentation du risque de mortalité néonatale	25
II. Facteurs de risque de Petit poids de naissance.....	26
A. Facteurs maternels.....	26
1. Facteurs génétiques	26
a. <i>Origine ethnique ou raciale</i>	26
b. <i>Taille des parents</i>	27
c. <i>Poids des parents</i>	28
d. <i>Poids de naissance des parents</i>	28
2. Indice de masse corporelle (IMC)	29
3. Age de la mère	29
4. Facteurs gestationnels	30
a. <i>Taille de portée</i>	30
b. <i>Parité</i>	31
c. <i>Durée de gestation</i>	32
d. <i>Intervalle entre les gestations</i>	32
e. <i>Historique des grossesses précédentes</i>	33
5. Facteurs nutritionnels	34
a. <i>Prise calorique/ énergétique pendant la gestation</i>	34
b. <i>Gain de poids pendant la gestation</i>	34
c. <i>Prise protéique</i>	35
d. <i>Apports en vitamines et minéraux</i>	35

6.	Pathologies maternelles	36
a.	<i>Hypertension artérielle</i>	36
b.	<i>Néphropathies</i>	37
c.	<i>Diabète et désordres glucidiques</i>	37
d.	<i>Pré-éclampsie</i>	37
e.	<i>Anémie</i>	38
f.	<i>Affections cardio-respiratoires chroniques</i>	38
e.	<i>Affections sanguines</i>	38
7.	Stress maternel	39
8.	Altitude	39
9.	Causes toxiques	40
a.	<i>Tabac</i>	40
b.	<i>Drogues</i>	40
c.	<i>Alcool</i>	40
d.	<i>Caféine</i>	41
B.	Facteurs placentaires	41
C.	Facteurs fœtaux	42
1.	Le sexe du fœtus	42
2.	Infections	42
3.	Malformations et anomalies génétiques	43
PARTIE II : ETUDE EXPERIMENTALE.....		51
I.	Matériels et méthodes	53
A.	Collecte des données.....	53
1.	Utilisation d'un questionnaire à destination des éleveurs	53
2.	Diffusion du questionnaire et recrutement des éleveurs	53
B.	Création de la base de travail.....	54
1.	Saisie des données	54
2.	Tri et nettoyage des données	54
a.	<i>Critères d'éligibilité des données</i>	54
b.	<i>Traitement des données aberrantes</i>	55
3.	Dictionnaire des variables	55
a.	<i>Calcul de l'âge de la mère</i>	55
b.	<i>Calcul du coefficient de variation du poids de naissance intra-portée</i>	55
c.	<i>Calcul du taux de croissance entre 0 et 2 jours</i>	55
4.	Codage des variables	55
C.	Analyse des données.....	57
1.	Modélisation de la mortalité	57
a.	<i>Type de modèle utilisé</i>	57
b.	<i>Choix des variables</i>	58
2.	Effect size	61
3.	Détermination des seuils critiques de poids de naissance	61

II. Résultats.....	62
A. Description générale de la population.....	62
1. Chiots inclus dans l'étude	62
2. Elevages ayant participé à l'étude.	63
3. Races représentées	64
4. Paramètres intrinsèques au chiot	65
a. Sexe	65
b. Poids de naissance	66
c. Croissance 0-2 jours	66
5. Paramètres concernant la portée	67
a. Taille de portée	67
b. Hétérogénéité des poids de naissance au sein d'une même portée	68
c. Présence d'un chiot mort-né dans la portée	69
B. Description de la mortalité.....	70
C. Variabilité selon la race.....	71
1. Sur le taux de mortalité	71
2. Sur les facteurs liés au chiot	72
3. Sur les facteurs liés à la portée	74
D. Analyse des facteurs de risque de mortalité néonatale précoce : 0-2 jours.....	75
E. Analyse des facteurs de risque de mortalité néonatale tardive (entre 2 et 21 jours) .	77
F. Analyse des facteurs de risque de mortalité pédiatrique précoce : 21- 56 jours.....	79
G. Bilan.....	80
H. Détermination des seuils critiques.....	81
1. Chez le Beagle	81
2. Seuils de poids de naissance pour les 27 races	83
III. Discussion.....	84
A. Limites de l'étude.....	84
1. Méthodes de récolte des données	84
a. Conception du questionnaire	84
b. Récolte des données	85
c. Fiabilité des données	86
2. Effectifs disponibles	86
B. Résultats.....	87
1. Population de l'étude	87
a. Effectifs	87
b. Elevage d'origine	87
c. Races	88

2.	Taux de mortalité	89
a.	<i>Population générale</i>	89
b.	<i>Par race</i>	89
3.	Facteurs de variation des taux de mortalité	90
a.	<i>Poids de naissance</i>	90
b.	<i>Petit poids de naissance</i>	91
c.	<i>Sexe</i>	92
d.	<i>Taille de portée</i>	92
e.	<i>Hétérogénéité du PN intra portée</i>	93
f.	<i>Présence d'un chiot mort-né dans la portée</i>	95
g.	<i>Taux de croissance entre 0 et 2 jours</i>	95
CONCLUSION		97
BIBLIOGRAPHIE		99
ANNEXES		107

LISTE DES ABREVIATIONS

AUC = Aire sous la courbe

CV = Coefficient de variation

EPPN = Extrêmement petit poids de naissance

IA = Insémination artificielle

IC = Intervalle de confiance

IQ = Interquartile

IMC = Indice de masse corporelle

NEC = Note d'état corporel

PN = Poids de naissance

PPN = Petit poids de naissance

RCIU = Retard de croissance intra-utérin

SD = Standard deviation (écart-type)

SGA = Small for gestational age (Petit pour l'âge gestationnel)

TPPN = Très Petit Poids de Naissance

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>Figure 1</u> : Interactions entre différents facteurs de risque de RCIU	33
<u>Figure 2</u> : Définition des quartiles de poids de naissance.....	56
<u>Figure 3</u> : Facteurs enregistrés pour l'étude de la mortalité entre 0-2 mois et initialement prévus dans le modèle	58
<u>Figure 4</u> : Paramètres retenus pour l'étude des facteurs influençant la mortalité des chiots entre 0 et 2 mois.....	60
<u>Figure 5</u> : Etapes de sélection de la population choisie pour l'étude.....	62
<u>Figure 6</u> : Nombre de portées enregistrées par élevage. (75 élevages, n=1204 portées).....	63
<u>Figure 7</u> : Nombre d'élevage par race.....	63
<u>Figure 8</u> : Nombre de chiots par race représentée dans la base de données (n=6772).....	64
<u>Figure 9</u> : Nombre de portées par race représentée dans la base de données (n=1222).....	64
<u>Figure 10</u> : Distribution par format racial : A) des portées (n=1222) ; B) des chiots (n=6772).....	65
<u>Figure 11</u> : Ratio mâles/femelles par race (n=6704 chiots)	65
<u>Figure 12</u> : Distribution des poids de naissance des chiots selon leur format raciale (n=6772).....	66
<u>Figure 13</u> : Distribution des taux de croissance 0-2 jours dans l'échantillon (n=5855).....	67
<u>Figure 14</u> : Répartition de la taille de portée dans population générale. (n=1020).....	67
<u>Figure 15</u> : Distribution du coefficient de variation du poids de naissance intra-portée (n=1140).....	68
<u>Figure 16</u> : Pourcentage de portées comportant au moins un chiot mort-né selon la race (n=1020).....	69
<u>Figure 17</u> : Distribution des cas de mort en fonction de l'âge des chiots (n=702)	70
<u>Figure 18</u> : Pourcentage de mortalité 0-2 mois par race (n=6772).....	71
<u>Figure 19</u> : Poids de naissance moyen par race selon le format racial (n=6772).....	73
<u>Figure 20</u> : Taux de croissance moyen entre 0 et 2 jours par race (n=5855).....	73
<u>Figure 21</u> : Taille de portée moyenne par race (n=1020).....	74
<u>Figure 22</u> : Coefficient de variation du poids de naissance intra-portée moyen en fonction de la race (n=1140)	74
<u>Figure 23</u> : Taux de mortalité 0-2 jours selon le poids de naissance des chiots (n=6768).....	75
<u>Figure 24</u> : Taux de mortalité entre 0 et 2 jours en fonction de l'hétérogénéité du poids de naissance au sein de la portée (n=6674)	76
<u>Figure 25</u> : Taux de mortalité 0-2 jours par quartile de poids de naissance en fonction de l'hétérogénéité du poids de naissance au sein de la portée (n=6674).....	77
<u>Figure 26</u> : Taux de mortalité 2-21 jours en fonction du poids de naissance des chiots (n= 6553)....	77
<u>Figure 27</u> : Pourcentage de mortalité entre 2 et 21 jours en fonction tu taux de croissance entre 0 et 2 jours (n=5810).....	78
<u>Figure 28</u> : Taux de mortalité entre 2 et 21 jours par quartile de poids de naissance en fonction du taux de croissance entre 0 et 2 jours (n=5813).....	79
<u>Figure 29</u> : Taux de mortalité entre 21 et 56 jours en fonction du poids de naissance des chiots (n=6165)	79

Figure 30 : Courbe ROC évaluant la sensibilité et la spécificité pour chaque seuil de poids de naissance pour la race Beagle (n=128)82

Figure 31 : Distribution des poids de naissance des chiots beagles selon leur statut à 21 jours (morts ou vivants) (n=115)82

TABLE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Résumé des poids de naissance moyen des poulains selon le Format des parents d'après l'étude de Walton et Hammond, 1938.....	28
<u>Tableau 2</u> : Résumé des facteurs de risque de petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez l'Homme.....	44
<u>Tableau 3</u> : Résumé des facteurs de risques de Petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez le porc	45
<u>Tableau 4</u> : résumé des facteurs de risques de petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez le cheval.....	46
<u>Tableau 5</u> : Résumé des facteurs de risques de petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez le mouton.....	47
<u>Tableau 6</u> : Résumé des facteurs de risques de petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez le chien	48
<u>Tableau 7</u> : Résumé des facteurs de risques de petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez le Lapin, le Rat et le Cochon d'Inde	49
<u>Tableau 8</u> : Résumé des facteurs influençant le poids de naissance ou le petit poids de naissance chez chaque espèce.....	50
<u>Tableau 9</u> : Description des catégories utilisées pour l'étude de chaque paramètre	57
<u>Tableau 10</u> : Nombre et pourcentage de données manquantes par paramètre.....	59
<u>Tableau 11</u> : Seuils utilisés pour estimer l'effet clinique d'un paramètre (Cohen, 1988).....	61
<u>Tableau 12</u> : Taux de mortalité par période et par race.....	72
<u>Tableau 13</u> : Bilan des facteurs de variation du taux de mortalité des chiots.....	80
<u>Tableau 14</u> : Valeurs seuils de petit poids de naissance définissant par race, les chiots à risque augmenté de mortalité entre 0 et 2 jours de vie.....	83
<u>Tableau 15</u> : Représentativité de notre base de données par rapport à la population canine française. Récapitulatif des 20 races totalisant le plus grand nombre d'inscriptions au Livre des Origines Français (LOF) en 2017 et pourcentage des races représentées dans notre étude.....	88
<u>Tableau 16</u> : Comparaison des poids de naissance moyen trouvés par race selon les études.....	90
<u>Tableau 17</u> : Comparaison des PPN selon la méthode de définition utilisée pour les 14 races où le PPN a pu être calculé grâce aux roc curves.....	92
<u>Tableau 18</u> : Sexe ratio des différentes études portant sur la mortalité néonatale et le poids de naissance chez le chien et effectifs associés.....	92
<u>Tableau 19</u> : Comparaison des valeurs moyennes de taille de portée par race de notre étude avec les résultats de différentes publications.....	94
<u>Tableau 20</u> : Comparaison des taux de croissance 0 - 2 jours entre notre étude et celle de Mila et al, 2015.....	95

LISTE DES ANNEXES

<u>Annexe 1</u> : Questionnaire envoyé aux éleveurs pour la récolte des données.....	107
<u>Annexe 2</u> : Présentation effectuée au 21 ^{ème} congrès de l'European Veterinary Society for Small Animal Reproduction (EVSSAR) en juin 2018, à Venise, Italie.....	110
<u>Annexe 3</u> : Présentation qui sera effectuée au Congrès National de l'Association Française des Vétérinaires pour Animaux de Compagnie (AFVAC) en novembre 2018 à Marseille, France.....	112
<u>Annexe 4</u> : Présentation qui sera effectuée lors de l'assemblée générale annuelle de la Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine (SVEPM) en mars 2019 à Utrecht, Pays-bas.....	114

INTRODUCTION

Le taux de mortalité avant sevrage, c'est-à-dire le pourcentage de chiots nés mourant durant les deux premiers mois de vie, se situe entre 13,4 et 18,5% dans l'espèce canine avec des variations selon la race (Indrebø et al., 2007 ; Tønnessen et al., 2012 ; Chastant-Maillard et al., 2017). Parmi les nombreux facteurs impliqués, le poids de naissance (PN) est un facteur pronostique de la survie du nouveau-né (Gill, 2001 ; Mila et al, 2015 ; Ogbu et al., 2016). En effet, un poids de naissance trop faible (appelé « petit poids de naissance ») est un facteur de risque de mortalité néonatale dans toutes les espèces (Homme : Wardlaw, 2004 ; Kabore et al, 2009 ; Faraci et al, 2011, Porc : Quiniou et al, 2002 ; Milligan et al., 2002, cheval : Haas et al, 1996, chien : Mila et al, 2015). La diminution du nombre de nouveau-nés à petit poids de naissance est même une cible de l'Organisation Mondiale de la Santé dans la lutte contre la mortalité néonatale dans les pays les plus touchés (World Health Organization, 2004).

Dans notre étude nous allons différencier plusieurs situations associées à un PPN. La première d'entre elle : est la prématurité, il s'agit d'une naissance avant le terme, définie par exemple en médecine humaine, comme une naissance avant 37 semaines de gestation (les enfants nés entre 37 et 42 semaines sont considérés comme à terme ; World Health Organization, 2004). Les nouveau-nés prématurés ont un PPN et souvent un défaut de maturité. Ensuite, un PPN peut être consécutif à un retard de croissance pendant la gestation, le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est défini comme un processus qui limite le potentiel de croissance et qui résulte en un petit poids à la naissance par rapport aux courbes de poids standards. Le RCIU est visible seulement à la naissance chez les espèces animales, mais il peut être observé beaucoup plus tôt en médecine humaine, pendant la gestation, grâce à des courbes de croissance déterminée pour chaque stade de gestation. Ainsi à l'aide de l'échographie, on peut déterminer si le bébé a une taille normale pour son âge gestationnel ou non. S'il est petit pour son âge gestationnel, il sera alors dit « small for gestational age » (SGA), et cela signifie qu'il a subi un RCIU (CNGOF, 2010). Un RCIU est donc à l'origine d'un PPN et il peut aussi entraîner une naissance prématurée ; en revanche un nouveau-né prématuré peut ne pas avoir subi de RCIU et donc ne pas être SGA, même s'il a un PPN. La prématurité ne sera pas abordée dans cette étude qui se concentre sur la notion de RCIU, de SGA (en ne prenant en compte que les nouveau-nés petits pour un âge gestationnel correspondant à une grossesse à terme) et de PPN. Sachant qu'un nouveau-né à PPN ou SGA n'a pas nécessairement subi un RCIU, il peut aussi être constitutionnellement petit (Valero de Bernabé et al., 2004 ; CNGOF, 2010).

Lorsque le petit poids de naissance est dû à un retard de croissance intra-utérin, le nouveau-né a souvent un défaut de maturité qui expliquerait en partie l'augmentation du risque de mortalité (Gill, 2001 ; Sacy et al., 2010 ; Yuan et al., 2015). Chez les espèces nidicoles, cette immaturité entraîne tout d'abord une faiblesse et une difficulté à se déplacer ce qui rend le nouveau-né plus sensible à l'hypothermie et à l'hypoglycémie car il ne se déplacera pas jusqu'à la mère pour téter ou se réchauffer, et le risque d'écrasement par la mère est aussi plus important (Gill, 2001 ; Sacy et al., 2010). De plus, cela les rend aussi plus sensibles aux infections que leurs frères et sœurs de poids plus important, car en plus d'une mauvaise prise de colostrum (affectant le transfert passif d'immunité), leur système immunitaire est également immature (Yuan et al., 2015). Ensuite, si le nouveau-né à petit poids de naissance survit, il rattrape souvent son retard de croissance dans les premières années de vie (Ismail et Chang, 2012). Cependant des troubles peuvent apparaître aussi à plus long terme (diminution des performances de reproduction, sportives..., insulino-résistance et diabète...) (Elliott et al., 2009 ; Sacy et al., 2010 ; Ismail et Chang, 2012 ; Yuan et al., 2015).

De nombreux facteurs influencent le poids de naissance et certains peuvent être la cause de PPN. Ces facteurs diffèrent selon le mécanisme causant le RCIU et par leur degré d'influence sur le PN. Ils peuvent aussi être reliés entre eux ce qui rend difficile d'interpréter lequel influe vraiment sur la croissance et la taille du fœtus. Enfin, si beaucoup de recherches sont effectuées sur le PPN et le RCIU chez l'Homme, très peu sont réalisées chez les animaux et notamment dans l'espèce canine et pratiquement aucune sur l'espèce féline.

Enfin, la définition même de la valeur en dessous de laquelle un nouveau-né sera considéré comme à PPN est controversée et plusieurs valeurs sont utilisées chez l'Homme, le porc ou le cheval. Aucune n'est actuellement définie chez le chien ou le chat.

Les objectifs de notre étude sont donc de déterminer quels facteurs influent sur la mortalité néonatale précoce (entre 0 et 2 mois) et notamment quelle est la part du PPN dans cette mortalité et quels sont les facteurs de risque de PPN chez le chien. Enfin, nous chercherons à établir pour chaque race de chien, une valeur de seuil en dessous de laquelle le chiot sera dit à PPN : en dessous de celle-ci l'éleveur devra être particulièrement attentif à ce chiot.

Dans la première partie, une synthèse bibliographique détaillera les différents facteurs de risque de PPN chez l'Homme, mais aussi chez différentes espèces animales comme le porc, le cheval, le mouton, le lapin, la souris, le cochon d'Inde, le chien et le chat.

La seconde partie de l'étude sera consacrée à la présentation et à la discussion de nos résultats expérimentaux concernant les différents facteurs influençant la mortalité des chiots entre 0 et 2 mois, ainsi que sur la détermination d'une valeur seuil de PPN par race. Ces résultats ont été obtenus à partir de l'analyse de données portant sur le PN de 6772 chiots de 27 races différentes provenant de 74 élevages, récoltés à l'aide d'un questionnaire rempli par les éleveurs.

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

FACTEURS DE RISQUE DE PETIT POIDS DE NAISSANCE : ETUDE INTERSPECIFIQUE

I. Petit poids de naissance, Retard de croissance intra-utérin et Petit pour l'âge gestationnel

A. Définitions

Chez les espèces animales, il faut attendre la naissance pour constater qu'un nouveau-né a un poids inférieur à la normale. Mais chez l'Homme, il est possible de voir pendant la gestation si le fœtus a une croissance normale grâce à des mesures échographiques comparées à des courbes standards. Ainsi il est possible de mettre en évidence des enfants petits pour leur âge gestationnel, appelés Small for Gestational Age (SGA). Ce terme est défini en médecine humaine comme des enfants dont le poids est inférieur à la limite basse des intervalles de confiance des courbes normales de poids pour son âge gestationnel (en semaines). Ils auront alors un Petit poids de naissance (PPN) et on retrouvera des nouveau-nés SGA de deux sortes (CNGOF, 2010 ; Fournié et al., 2004) :

- ceux ayant subi un **Retard de croissance intra-utérin** (RCIU).
- ceux ayant un **petit poids de naissance physiologique** (dû à la génétique par exemple), aussi appelé parfois RCIU idiopathique.

Le RCIU est défini comme un processus, quelle que soit sa cause, qui peut limiter le potentiel de croissance intra-utérin du fœtus et qui résulte en un petit poids à la naissance.

On distingue deux types de RCIU (Kramer, 1987 ; Kanaka-Gantenbein et al., 2003 ; Plady et Labarthe, 2003 ; CNGOF, 2010) :

- **disharmonieux ou asymétrique** : ce sont des nouveau-nés dont la taille et la circonférence de la tête sont normales pour le stade gestationnel mais qui ont un petit poids/taille de naissance.

Il se développe lors d'anomalies de perfusion du fœtus pendant le dernier trimestre de grossesse, le plus souvent dû au fait d'une diminution de la capacité placentaire. Le squelette et le cerveau sont moins affectés, et les nouveau-nés ont une taille de tête pratiquement normale.

C'est le type de RCIU le plus fréquent (70% des cas) et la croissance est souvent compensée après la naissance.

- **harmonieux ou symétrique** : ce sont des nouveau-nés dont le poids, la taille et la circonférence de la tête sont diminués de manière proportionnelle.

Ce RCIU peut être dû à beaucoup de facteurs différents. Les plus courants sont des facteurs fœtaux (génétiques ou congénitaux), ou alors une exposition à des agents infectieux ou toxiques pendant le premier trimestre de grossesse. Dans ce cas, la division et la croissance des cellules de plusieurs organes est diminuée. Ce type de RCIU est plus rare (30% des cas) et sans rattrapage de la croissance après la naissance.

Cependant, un enfant avec un poids de naissance dans les valeurs moyennes peut montrer des signes de restriction de croissance (Valero de Bernabé et al., 2004 ; Gardosi, 2009). En effet, outre qu'il existe différentes façons de définir les valeurs de petit poids de naissance, certains nouveau-nés peuvent ne pas avoir bénéficié des conditions de développement intra-utérin optimales, et avoir subi un RCIU sans toutefois passer sous les valeurs seuils.

B. Comment définir la valeur seuil du « Petit poids de naissance »

1. Une valeur arbitraire

Chez l'Homme, un enfant sera catégorisé à « petit poids de naissance » s'il pèse moins de 2500 g d'après les recommandations de l'OMS (Organization World Health, 2004). Cette valeur a été proposée pour la première fois en 1919 par le Dr Arvo Yippo sans réelle justification, mais elle a été conservée par la suite pour un grand nombre d'études (Hughes et al., 2017).

Il est recommandé de n'utiliser cette valeur que pour les analyses statistiques et les comparaisons entre pays, car elle n'a aucune valeur clinique (Wardlaw, 2004). En effet, les différentes études qui ont suivi, ont mis en évidence que cette valeur ne permettait pas de faire la différence entre les nouveau-nés prématurés et ceux souffrant d'un retard de croissance intra-utérin, la notion d'âge gestationnel a donc été introduite. Enfin, le poids de naissance dépend de nombreux facteurs populationnels, comme l'origine ethnique ou le sexe que cette valeur ne prend pas du tout en compte (Hughes et al., 2017). Ainsi, les études plus récentes prennent plutôt 2000 g comme valeur seuil afin de diminuer le nombre de faux négatifs (Verma et Shrivastava, 2016).

Chez le porc, la valeur seuil souvent utilisée est 1 kg (Quiniou et al., 2002 ; Quesnel et al., 2008) et chez le cheval, celle de 90 lb (40,8 kg) (Platt, 1978).

2. Un pourcentage du poids de la mère

Chez le cheval, il est historiquement dit que le poulain doit faire environ 10% du poids de la mère à la naissance (Platt, 1978). Cela correspondrait à un poids d'environ 50 kg (Rossdale, 1976 ; Platt, 1978). Mais étonnamment, aucune étude ne détermine le petit poids de naissance en pourcentage du poids de la mère. Dans son étude, Platt (1978) prend une valeur arbitraire de 90 lb (40,8kg) qui correspondrait alors à environ 8% du poids de la mère. Le poids de naissance normal d'un poulain se situant entre 9 et 12% du poids de la mère selon la race (Martin-Rosset, 1983).

Chez le chien, les chiots pèsent 1 à 3 % du poids de leur mère, contre 0,5% chez le porc (Mila, 2015).

3. Premier quartile

Mosier (1978) a défini le petit poids de naissance chez le chien comme le premier quartile, cette valeur délimitant les 25% des valeurs les plus faibles au sein d'une population. Les chiots dont le poids de naissance était inférieur à cette valeur étaient plus à risque de mortalité, bien qu'il ne précise ni le taux de mortalité ni la période étudiée.

Cette manière de délimiter la valeur seuil du Petit poids de naissance a parfois été reprise par la suite, dans d'autres études chez le chien (Gill, 2001 ; Mila et al., 2015 ; Ogbu et al., 2016). Cette méthode nécessite cependant de bien définir la population étudiée. Ainsi Mila et al, (2015), ont déterminé le premier quartile de poids de naissance par format racial (petit, moyen ou grand selon le poids adulte attendu) à cause de la très grande variabilité du poids de naissance selon le format et la race du chien.

4. Deux écart-types en dessous de la moyenne

Une autre méthode possible est d'utiliser comme valeur seuil de PPN ou SGA, une valeur de 2 écart-types inférieure à la moyenne de la population.

Cette définition a été proposée pour la première fois dans les années 80 (Rooth, 1980 cité par Hughes et al., 2017) puis de nouveau dans de nombreuses autres études chez l'homme (Kramer, 1987), chez le porc (Milligan et al., 2002) et chez le cheval (Rossdale, 1976) par exemple. Mais de nouveau elle dépend de la population étudiée et doit être différente selon l'ethnie, la race, le sexe...

5. 10^{ème}, 5^{ème} ou 3^{ème} percentile

Le choix d'utiliser le 10^{ème} percentile est le plus récent, des courbes de poids fœtal ont été créées pour les deux sexes et en fonction de l'âge gestationnel (mais aussi de certains facteurs maternels) afin de pouvoir détecter le plus précisément possibles les fœtus SGA chez l'Homme au cours de la grossesse (Hughes et al., 2017). L'utilisation de la valeur seuil « 10^{ème} percentile » est aussi fréquente dans les études sur le PPN chez l'Homme (Kramer, 1987 ; Ouedraogo Nikiema, 2005), mais on la retrouve aussi chez le cheval (Whittaker et al., 2012).

Ensuite, pour détecter les enfants à Très petit poids de naissance (TPPN) ou Extrêmement petit poids de naissance (EPPN), qui ont un risque de mortalité encore plus important que les enfants à PPN. Les seuils respectivement du 5^{ème} et du 3^{ème} percentile d'une population sont utilisés plutôt que les valeurs seuils données par l'OMS (respectivement 1500 g et 1000 g) (Kramer, 1987 ; World Health Organization, 2004 ; Faraci et al., 2011). En effet, ces percentiles permettent de grader la sévérité du RCIU (CNGOF, 2010). Ainsi, il a été démontré que les nouveau-nés à poids de naissance en dessous du 3^{ème} percentile avaient un taux de mortalité de 6,9% contre 4,1% (p value < 0.05) pour ceux à PN entre le 6^{ème} et 10^{ème} percentile (McIntire et al., 1999).

6. Augmentation du risque de mortalité néonatale

Enfin une dernière façon de déterminer la valeur seuil du Petit poids de naissance est d'utiliser sa définition même : le Petit poids de naissance est un poids en dessous duquel le risque de mortalité néonatale augmente. Cela nécessite d'avoir une population suffisamment importante pour chaque type de population (sexe, ethnie...) afin d'avoir un nombre de nouveau-nés morts pendant la période néonatale permettant de réaliser l'analyse.

Aucune étude n'a utilisé cette méthode pour le moment à notre connaissance.

Nous avons vu qu'il y avait plusieurs façons de définir une valeur seuil de « petit poids de naissance » qui permette de détecter les nouveau-nés à retard de croissance intra-utérin. Ce RCIU peut être du à de multiples facteurs de risque que nous allons détailler à présent.

II. Facteurs de risque de Petit poids de naissance

Il existe 3 causes principales au retard de croissance intra-utérin (Valero de Bernabé et al., 2004 ; CNGOF, 2010) :

- les causes **maternelles** sont responsables de 40 % des RCIU : syndromes vasculo-rénaux (diabète, néphropathie, hypertension artérielle...), tabagisme, alcool, drogue, facteurs prédisposants (primiparité, petite taille, âge ...)
- les causes **placentaires** sont responsables de 5 % des RCIU : anomalies placentaires (infarctus placentaire, hématome rétroplacentaire, anomalies vasculaires, chorangiome...).
- les causes **fœtales** sont responsables de 25 % des RCIU : infections (toxoplasmose, rubéole, syphilis, entérovirus, parvovirus, herpesvirus, cytomégalovirus...), malformations congénitales (osseuses, digestives, neurologiques et cardiaques en particulier) ou anomalies chromosomiques (trisomie 21, 18 ou 13, triploïdie, déplétion 4p...).

Dans près d'un tiers des cas, le processus pathologique en cause entraîne une diminution des échanges entre le fœtus et la mère par diminution du débit sanguin utéro-placentaire ce qui provoque un RCIU (CNGOF, 2010).

A. Facteurs maternels

1. Facteurs génétiques

Le poids de naissance serait déterminé à 40% par l'hérédité et à 60% par des facteurs environnementaux (Clausson et al., 2000 ; Valero de Bernabé et al., 2004).

En effet, l'héritabilité du caractère « poids de naissance » a été déterminée dans différentes espèces et elle est suffisamment importante pour pouvoir faire l'objet d'une sélection chez le lapin (Argente et al., 1999), le porc (Yuan et al., 2015), le chien (Nielen et al., 2001) et les bovins (Barkhouse et al., 1998). Chez l'Homme, l'héritabilité du « poids de naissance » serait d'environ 42% et celle du caractère « petit poids de naissance » serait de 37% (Clausson et al., 2000). Cela signifie que 37% du phénotype « Petit poids de naissance » est dû à des facteurs génétiques.

Donc le RCIU a une origine en partie génétique, qui est liée à différents facteurs que nous allons préciser maintenant (Kramer, 1987 ; Grangé et al., 1999 ; Valero de Bernabé et al., 2004).

a. Origine ethnique ou raciale

Parmi les facteurs génétiques, l'origine ethnique joue un rôle important sur le poids de naissance et sur l'apparition d'un RCIU : les femmes d'origine africaine ou indienne ont plus de risque d'avoir un enfant à PPN (Kramer, 1987 ; Valero de Bernabé et al., 2004 ; Gardosi, 2009). Et pour déterminer si un enfant a un PPN, il est d'ailleurs nécessaire d'utiliser les courbes adaptées à son origine ethnique (Janssen et al., 2007). C'est pour cela qu'il est recommandé d'utiliser comme valeur seuil de PPN le poids de 2 SD en dessous de la moyenne ou le 10^{ème} percentile de la population étudiée plutôt que les valeurs brutes données par l'OMS (Hughes et al., 2017).

Chez différentes espèces animales, si l'influence de la race sur le PPN n'a presque pas été étudiée, elle a une influence directe sur le PN :

Chez le cheval et le chien, la grande variabilité de poids de naissance selon la race entraîne des difficultés pour définir une valeur seuil de PPN :

Un poney Shetland pèse entre 24 et 19,6 kg à la naissance, contre 53.1 kg en moyenne pour un cheval pur-sang et 71.0 kg chez le Shire (Walton and Hammond, 1938 ; Allen et al., 2002).

Un Chihuahua pèse en moyenne 117 g à la naissance contre 563 g pour un chiot Berger allemand (Gill, 2001; Mila et al., 2015). Mais outre les différences liées au format racial, le type morphologique de la race entre aussi en compte. Ainsi, les chiennes de races brachycéphales auraient des chiots de poids de naissance 1,29 à 1,69 fois inférieur à celui de chiots de races de même format mais ayant un type morphologique différent (Groppetti et al., 2017).

Bien que moindre que chez le chien, il existe également une variation interraciale du PN chez le chat : les chatons de race Main Coon et Chartreux ont un PN d'environ 120 g en moyenne, et 115 g pour les chatons Norvégiens, contre 80 à 100 g chez le British Shorthair, le Bengal ou le Sibérien (Gatel et al., 2011).

Chez le lapin et le porc, des différences de poids de naissance et surtout de proportions de PPN ont été mises en évidence selon les lignées et leur sélection génétique (Argente et al., 1999 ; Quesnel et al., 2008). En effet, certaines races de truies ont été sélectionnées afin d'augmenter la taille de portée dans le but d'augmenter la productivité et cela a été associé une augmentation du pourcentage de porcelets à PPN (Quiniou et al., 2002 ; Yuan et al., 2015). Les caractéristiques raciales, notamment en matière de reproduction, seraient aussi responsables des variations de poids de naissance au sein de la portée : la variation du poids de naissance intra-portée serait plus importante chez les truies Large White que chez les truies Meishan, et cela pourrait s'expliquer en partie par des différences de morphologie placentaire et de capacité utérine (Yuan et al., 2015). Or plus l'écart de poids de naissance est important au sein des porcelets d'une même portée, plus le risque de PPN et de mortalité néonatale est grand (Milligan et al., 2002).

b. Taille des parents

Il semblerait que la taille des parents influence le PN chez l'Homme, le caractère « Taille » ayant une forte héritabilité (Grangé et al., 1999).

Plusieurs études indiquent une influence de la taille de la mère sur le risque de RCIU chez l'enfant (Scott et al., 1981 ; Howie, 1982 ; Valero de Bernabé et al., 2004 ; Gardosi, 2009). Ainsi le fait que la taille de la mère soit inférieure de plus de un écart type par rapport à la moyenne de la population étudiée serait associé à une augmentation du risque de RCIU chez l'enfant (Odd ratio de 2,03) (Scott et al., 1981). Le risque de naissance d'un enfant de PPN est supérieur si la mère mesure moins de 157,5 cm comparé à une mère plus grande (Kramer, 1987). La taille limite varie selon les études, probablement à cause des variations de populations étudiées) : 155 cm (Burkina Faso : Ouedraogo Nikiema, 2005), ou 150 cm (France : CNGOF, 2010).

Chez le chien, si le format racial de la mère a une influence sur le PN des chiots, le lien avec le risque de PPN n'a pas été examiné (Groppetti et al., 2017).

La taille du père a également une influence dans l'espèce humaine : plus le père est grand, plus le poids de naissance de l'enfant est important (Cawley et al., 1954 ; Klebanoff et al., 1998). La taille du père aurait aussi un effet sur le risque de PPN (Kabore et al., 2009). Cependant, l'effet de la taille du père serait deux fois moins important que celui de la taille de la mère (Cawley et al., 1954 ; Klebanoff et al., 1998).

Chez le lapin, le poids de naissance des lapereaux serait affecté de manière équivalente par la taille de la mère que par celle du père (Cawley et al., 1954).

Chez le cheval, l'étude de croisement entre des races de grand format (Shire) et de petit format (Poney Shetland) (Walton et Hammond, 1938) a permis de mettre en évidence que les poulains nés de mère Shire avaient tous un PN plus important que ceux nés d'une mère Shetland (Tableau 1). Et les poulains dont le père était de race Shetland étaient plus petits que les Shire de race pure. De plus, il semblerait que la taille de la mère limite celle du fœtus car les nouveau-nés provenant de mères shetlands, qu'ils soient de race pure ou croisée, avaient des poids de naissance comparables.

Ainsi le poids de naissance du poulain dépendrait à la fois de la génétique de la mère, du père et du fœtus, mais aussi de la taille utérine.

Tableau 1 : Résumé des poids de naissance moyen des poulains selon le Format des parents d'après l'étude de Walton et Hammond, 1938.

	Shetland pur	Croisements (IA)		Shire pur
	Mère Shetland Père Shetland (n=4)	Mère Shetland Père Shire (n=3)	Mère Shire Père Shetland (n=2)	Mère Shire Père Shire (n=2)
Poids de naissance moyen des poulains (kg)	19,6	17,8	49,4	71,0

c. Poids des parents

Il est lié à la taille des parents (Kramer, 1987). Le poids de la mère influence le poids de naissance de la progéniture chez le chien, le chat et le cheval (Walton et Hammond, 1938 ; De Freitas Aiex, 2008 ; Gatel et al., 2011 ; Groppetti et al., 2015, 2017). Selon Melandri et al (2016), le poids du père influencerait aussi le PN des chiots.

Mais aucune de ces études n'indique si le poids adulte des parents est un facteur de risque de PPN.

Chez l'Homme, le poids de la mère semblerait avoir un effet sur le risque de RCIU (Gardosi, 2009) : avoir un poids maternel inférieur à un écart-type à la moyenne de la population augmenterait le risque de RCIU d'un facteur de 1,84 (Scott et al., 1981).

d. Poids de naissance des parents

Plutôt que le poids adulte des parents, plusieurs études indiquent que le poids de naissance des enfants est associé au poids de naissance de leurs parents (Valero de Bernabé et al., 2004) : même si des parents nés avec un PPN n'ont pas forcément un PN représentatif de leur potentiel génétique, le risque d'avoir un enfant à PPN augmente de 7% si la mère avait un PPN et de 3% si le père avait un PPN (Magnus et al., 2001).

De nouveau, on voit que le PN de la mère a bien plus d'influence que le PN du père (Klebanoff et al., 1998 ; Magnus et al., 2001). Il semblerait en effet que l'influence de la taille, du PN et du poids adulte du père aient moins d'influence sur le PN de l'enfant que d'autres facteurs maternels (comme la cigarette par exemple) (Klebanoff et al., 1998).

2. Indice de masse corporelle (IMC)

Le poids de la mère prend en compte l'état corporel et notamment le fait qu'elle soit trop mince pour sa taille. Ainsi de nombreuses études chez l'Homme montrent qu'une mère ayant un IMC inférieur à 20 a plus de risque d'avoir un enfant à PPN que les mères avec un indice de masse corporelle plus élevé (odd ratio de 2,69) (Kramer, 1987 ; Mabilia-Babela et al., 2008 ; Singh et al., 2009). Les mères à faible IMC ont aussi plus de risque d'avoir un enfant ayant subi un RCIU (Howie, 1982 ; Ouedraogo Nikiema, 2005). En revanche, une mère extrêmement obèse avec un surpoids avant la grossesse de plus de 50% au-dessus du poids standard pour la taille en moyenne ont des bébés pesant 209 g de plus que les mères de poids standard (Edwards et al., 1978; Luke et al., 1981). Cependant ces mères n'avaient pas un risque d'avoir un enfant à RCIU différent de celui des mères de poids inférieur (Edwards et al., 1978).

Chez le cheval, une note d'état corporel (NEC) maternelle supérieure à la moyenne augmenterait aussi le PN du poulain selon Smith et al (2015) mais pas selon d'autres études (Kubiak et al., 1988 ; De Freitas Aiex, 2008). Aucune recherche de corrélation avec une diminution du risque de PPN n'a été réalisée.

Chez le chien, la note d'état corporel n'aurait pas d'influence sur le risque de PPN (Bourcier, 2015).

3. Age de la mère

De nombreuses études portent à croire que l'âge de la mère a une influence importante sur le PN des nouveau-nés. Nous allons voir cependant que ce facteur est relié à beaucoup d'autres.

Tout d'abord chez l'Homme, tous observent qu'une mère jeune (adolescente, moins de 20 ans) a beaucoup plus de risque d'avoir un enfant à PPN (Valero de Bernabé et al., 2004 ; Ouedraogo Nikiema, 2005 ; Mabilia-Babela et al., 2008 ; Kabore et al., 2009). Ceci serait lié au fait que la mère n'a alors pas terminé sa propre croissance et rentre donc en compétition avec le fœtus pour les éléments nutritifs. Ce phénomène est observé chez les génisses et cochettes dont la première mise-bas intervient avant la fin de leur croissance (Wu et al., 2006). Dans l'espèce humaine, viennent s'ajouter des facteurs sociaux : les mères adolescentes ont souvent un désavantage social (célibataire, faible revenu...) et la proportion de fumeuses ou de consommatrices d'alcool ou de drogues est plus importante que chez les mères plus âgées (Kramer, 1987 ; Valero de Bernabé et al., 2004). Or ces facteurs représentent par eux-mêmes des risques de PPN. A l'inverse, les femmes de plus de 35 ans sont aussi plus à risque de donner naissance à un enfant à PPN à cause de l'augmentation des risques de complications pendant la grossesse (maladies chroniques comme l'hypertension ou le diabète...) (Brooke et al., 1989 ; Valero de Bernabé et al., 2004 ; Chiolero et al., 2005 ; Mabilia-Babela et al., 2008).

Chez le cheval, le PN du poulain serait directement lié à l'âge de la mère de manière linéaire (Wilsher and Allen, 2003 ; De Freitas Aiex, 2008 ; Elliott et al., 2009 ; Klewitz et al., 2015) : chaque année supplémentaire de la mère entraînerait une augmentation de 0,5 kg du PN du poulain (Elliott et al., 2009). Cela s'expliquerait par une augmentation du flux sanguin utérin et du diamètre des artères utérines avec l'âge de la mère. Le poulain aurait alors plus d'accès aux nutriments et donc grandirait plus vite (Klewitz et al., 2015). Aucune étude ne rapporte une diminution du PN à partir d'un certain âge de la mère comme chez l'Homme.

Chez le porc et le chien, l'âge de la mère serait aussi lié au PN via la taille de portée. Chez le porc, la taille de portée augmente avec l'âge de la mère ; or l'augmentation de la taille de portée augmente le risque d'avoir des porcelets à PPN, comme nous allons le voir plus tard. Ainsi les truies plus âgées voient le PN moyen de leurs portées diminuer de 510 g soit 26% et l'hétérogénéité de portée augmenter de 9%, soit 60% par rapport aux femelles plus jeunes qui avaient également une taille de portée plus petite (Quesnel et al., 2008).

Chez le chien, la taille de portée est plus importante pour les chiennes jeunes ou âgées qui ont alors des chiots plus petits que les chiennes d'âge moyen (2-8 ans), d'environ 110 g soit 25% du PN (Borge et al., 2011 ; Groppetti et al., 2015).

Chez le chat, une étude indique qu'il n'y aurait pas de relation entre le poids de naissance des chatons et l'âge de la mère (Gatel et al., 2011).

4. Facteurs gestationnels

a. Taille de portée

Chez toutes les espèces, l'augmentation du nombre de fœtus est associée à une augmentation du risque de PPN. En effet, chez l'Homme, les grossesses gémellaires donnent naissance à 80% de bébés à PPN, contre 11,4% lors de grossesse mono-fœtale. Cependant, ces PPN prennent en compte les enfants prématurés et non uniquement des RCIU (Kangulu et al., 2014). Seulement 25% des jumeaux auraient un RCIU (Valero de Bernabé et al., 2004), ce qui reste plus important que le taux de RCIU de la population générale qui est de 5% (Valsamakis et al., 2006).

On retrouve la même tendance chez le cheval : le poids de naissance des deux jumeaux combinés serait même équivalent au poids d'un poulain unique et le taux de mortalité de ces poulains est alors de 42%, contre 0,9% pour les singletons (Jeffcott et Whitwell, 1973). Cependant, il est rare qu'une gestation gémellaire aille jusqu'au terme avec la naissance de deux poulains vivants chez le cheval (seulement 14,5% des gestations gémellaires) : soit la jument avorte des deux fœtus (64,5% des cas), soit seulement un des deux poulains naît vivant (21% des cas), l'autre étant momifié. Le poids du poulain vivant est en moyenne de 30 kg contre 51 kg pour un singleton (Jeffcott et Whitwell, 1973).

Dans une espèce à gestation polytoque de taille limitée (2 à 3 fœtus par gestation), comme le mouton, il existe également une corrélation entre la taille de portée et le PN des nouveau-nés (Wu et al., 2006 ; Gardner et al., 2007).

Et chez des espèces à taille de portée élevée comme le chien (1 à 16 chiots par portée), le lapin (1 à 14 lapereaux par portée) et le chat (1 à 7 chatons par portée), l'effet négatif de la taille de portée sur le PN est également visible (Martinet et al., 1970 ; Lebas, 1974 ; Gatel et al., 2011 ; Mila et al., 2015 ; Groppetti et al., 2017). Une seule étude a montré que le taux de PPN était plus importante pour les grandes portées : on passe de 37,1 % de PPN pour les grandes portées (4^{ème} quartile) à 8,6% pour les petites portées (1^{er} quartile) (Mila et al., 2015).

L'espèce porcine quant à elle se distingue par un taux très important de RCIU qui va de 11% à 25% pour les portées de vieilles truies. Et notamment de RCIU asymétrique (Swanson et David, 2015), avec un profil caractéristique du porcelet immature facile à reconnaître : grosse tête ovale avec le crâne bombé, yeux exorbités, museau cylindrique et front droit (Sacy et al., 2010). Cette forte prévalence accompagne la sélection génétique menée ces dernières années dans le but d'augmenter la taille de portée en élevage porcin (Quiniou et al., 2002 ; Wu et al., 2006). En effet,

avec l'augmentation de la taille de portée, l'hétérogénéité de PN entre les porcelets d'une même portée augmente, ainsi que la proportion de PPN (Milligan et al., 2002 ; Yuan et al., 2015). Par exemple, entre 1994 et 2005, la génétique de croisement des truies aurait augmenté le nombre de porcelets par portée de 1,8 et aurait entraîné une diminution du PN moyen de 180 g (soit de 12% du poids de naissance) et une augmentation du coefficient de variation du PN au sein de la portée de 3% (Quesnel et al., 2008). On explique l'influence de la taille de portée chez le porc, mais aussi chez le lapin, par le fait que le développement fœtal dépend non seulement du nombre de fœtus (et donc de la place disponible dans l'utérus), mais aussi de leur position dans l'utérus (Argente et al., 1999 ; Wu et al., 2006 ; Swanson et David, 2015). En effet, les fœtus situés au milieu de la corne utérine seront bien plus petits que ceux positionnés dans les extrémités car l'arrivée sanguine se fait par les ovaires et le col de l'utérus. Ces fœtus auront donc un accès moindre aux échanges sanguins et souffrent d'insuffisance placentaire, ce qui expliquerait que le type de RCIU observé soit de type asymétrique (Wu et al., 2006 ; Swanson et David, 2015 ; Yuan et al., 2015).

Chez le lapin, certains auteurs sont mêmes revenus sur le type de sélection en tentant de sélectionner des lignées sur le poids de naissance plutôt que sur la taille de portée afin de diminuer la mortalité néonatale (Garreau et al., 2008). Ou encore de sélectionner sur la capacité utérine, c'est-à-dire sur le nombre maximal de fœtus que la mère peut porter jusqu'à la naissance quand le nombre d'ovocytes n'est pas un facteur limitant, c'est-à-dire, plutôt que de chercher à augmenter le nombre d'ovocytes fécondés, on cherche à augmenter le nombre de fœtus que l'utérus peut porter sans pertes (Argente et al., 1999).

b. Parité

La parité exerce aussi une influence sur le risque de PPN dans l'espèce humaine. Une mère primipare a plus de risque d'avoir un enfant à PPN qu'une mère multipare (Chiolero et al., 2005 ; Mabilia-Babela et al., 2008 ; Gardosi, 2009 ; Kabore et al., 2009 ; Amosu et Degun, 2014 ; Kangulu et al., 2014). Ainsi le risque de RCIU diminuerait lorsque la parité augmente (Grangé et al., 1999 ; Gardosi, 2009). D'autre part, le premier né d'une fratrie a un PN de 100 à 150 g inférieur à celui des enfants nés par la suite (Grangé et al., 1999 ; Valero de Bernabé et al., 2004). Cependant, il semblerait qu'une parité trop élevée (supérieure ou égale à 5) représenterait aussi un risque plus élevé de PPN (Odd ratio 1,38) (Silva et al., 1998).

Dans l'espèce porcine, les primipares sont également plus à risque de PPN et ce d'autant plus que la croissance maternelle n'est pas terminée (Wu et al., 2006). Ensuite, comme nous l'avons vu plus tôt, la prolificité et la taille de portée augmentent avec l'âge, deux facteurs associés à une augmentation du risque de PPN. Puis, après 4 mises-bas, il semblerait que la prolificité des truies diminue et donc la taille de portée, ce qui entrainerait aussi une diminution du risque de PPN (Quiniou et al., 2002).

Chez toutes les autres espèces animales, l'influence de la parité n'a été démontré que sur le PN et non sur le risque de PPN ou de RCIU, mais les associations sont similaires.

Chez le cheval, les juments primipares donnent naissance à des poulains plus petits que les juments multipares. En effet, à chaque mise-bas supplémentaire, le poulain gagnerait 0,8 kg de PN (Wilsher et Allen, 2003 ; De Freitas Aiex, 2008 ; Elliott et al., 2009 ; Klewitz et al., 2015).

Chez le chien, une augmentation de la parité entraîne une diminution de la taille de portée de 3,5 chiots entre les primipares et les multipares âgés de 4-8 ans (Groppetti et al., 2015). Or une diminution de la taille de portée de 9 à moins de 3 chiots entraîne une augmentation du PN moyen de

10%. (Groppetti et al., 2015). On peut donc supposer que les chiennes multipares ont de plus gros chiots à la naissance, mais cela n'a pas été encore démontré.

Chez le chat, le PN serait inversement proportionnel à la parité, c'est-à-dire qu'il diminuerait quand le nombre de portées de la mère augmente (Gatel et al., 2011). Cependant une seule étude a été réalisée à ce propos.

Enfin, de nombreuses études, dans toutes les espèces rapportent, une corrélation entre la parité et l'âge de la mère, puisque les mères primipares sont en général plus jeunes que les mères multipares (Kramer, 1987 ; Eilts et al., 2005 ; Elliott et al., 2009 ; Borge et al., 2011 ; Klewitz et al., 2015 ; Yuan et al., 2015). Il est alors difficile de savoir lequel de ces deux facteurs a réellement une influence sur le PN ou le risque de PPN. Ainsi, certains considèrent que les deux variables, âge de la mère et parité, sont équivalentes et préfèrent ne garder dans les analyses qu'un seul de ces deux facteurs (Eilts et al., 2005 ; Yuan et al., 2015). D'autres remarquent que c'est surtout la multiparité des femmes jeunes qui augmente le risque de PPN par rapport à celle de femmes plus âgées (Kramer, 1987). Et inversement, la primiparité chez les femmes âgées entraînerait un risque plus important de PPN que chez une femme jeune (Kramer, 1987).

c. Durée de gestation

Pour des nouveau-nés nés à terme (donc non prématurés), l'influence de la durée de gestation est assez controversée : il semblerait que chez l'Homme, le risque de PPN soit plus important lorsque la durée de gestation excède 40 semaines, le terme étant défini entre 37 et 42 semaines (Showstack et al., 1984).

Alors que chez le chien, le poids de naissance augmente avec la durée de gestation, sans qu'il n'y ait de limite rapportée comme chez l'Homme (Groppetti et al., 2015).

L'effet de la taille de portée serait lié à cet effet sur la durée de gestation : il a été observé chez le lapin et le chien qu'une augmentation de la taille de portée était associée à une diminution de la durée de gestation (Lapin : Prud'Hon et al., 1969 ; chien : Eilts et al., 2005 ; Mir et al., 2011) et donc à une diminution du PN.

Chez le cheval, les auteurs rapportent tous que la durée de gestation ne semble pas avoir d'effet sur le PN du poulain. (Elliott et al., 2009 ; Galvin and Corley, 2010 ; Heidler et al., 2004 ; Klewitz et al., 2015)

d. Intervalle entre les gestations

Chez l'Homme, un intervalle trop court entre deux grossesses augmente le risque de PPN. Un intervalle entre grossesses inférieur à 6 mois augmente le risque d'avoir un enfant de PPN (Odd ratio de 1,5) ou SGA (Odd ratio de 1,5) (Rawlings et al., 1995 ; Zhu et al., 2001 ; Ergaz et al., 2005) et celui de RCIU. Le risque de TPPN serait également augmenté de 50 à 80% (Kramer, 1987 ; Grangé et al., 1999). Certains ont même observé cet effet avec un intervalle entre grossesses inférieur à 1 an (Valero de Bernabé et al., 2004).

Chez le lapin, un intervalle court entraîne une diminution de la taille de portée et une augmentation de la durée de gestation, et donc certainement une augmentation du PN. Cependant aucune recherche n'a été faite sur l'influence sur le PPN (Prud'Hon et al., 1969).

De plus, il semblerait qu'un intervalle entre grossesses trop long (≥ 120 mois) soit aussi un facteur de risque de PPN et SGA, avec des Odds ratio même plus grands que lors d'un intervalle court (1,9 pour le risque de PPN et 1,7 pour celui de SGA) (Zhu et al., 2001).

Cependant, le facteur de risque « intervalle entre grossesses » paraît lié à de nombreux autres facteurs de risque de PPN : âge de la mère, parité, statut socio-économique, ethnologie... (Kramer, 1987 ; Rawlings et al., 1995 ; Zhu et al., 2001 ; Ergaz et al., 2005). Cela expliquerait que dans certaines études, le RCIU n'apparaisse pas augmenté lors de diminution de l'intervalle entre grossesses ou que le risque de PPN ne soit augmenté que dans certaines populations (Kramer, 1987; Rawlings et al., 1995).

e. Historique des grossesses précédentes

Le fait d'avoir déjà donné naissance à un enfant SGA, à PPN ou à RCIU augmente nettement le risque d'avoir un enfant à PPN à la grossesse suivante : le risque relatif de donner naissance à un enfant ayant subi un RCIU est de 2,75 et l'odd ratio est de 7,98 (Scott et al., 1981 ; Kramer, 1987 ; Skjaerven et Bakkeiteig, 1989).

Cependant, l'influence d'un avortement lors d'une grossesse précédente (provoqué ou non) sur le PN est controversé : certaines études ne trouvent pas d'influence sur le PN et le RCIU (Kramer, 1987 ; Valero de Bernabé et al., 2004). Mais une étude plus récente portant sur plus de 45 000 naissances a démontré qu'en ajustant le modèle sur des facteurs influençant le PN (tels que ethnologie, âge maternel, statut marital, éducation, parité, consommation de cigarette, diabète, hypertension artérielle systémique), les femmes ayant un historique d'avortement ont un risque plus élevé d'avoir un enfant prématuré ou à PPN, comparé à celles qui n'ont jamais subi d'avortement. Le risque relatif de donner naissance à enfant de PPN était de 2,76 si un seul avortement avait eu lieu précédemment, 4,64 après deux avortements et 9,49 si 3 avortements avaient eu lieu avant cette grossesse (Brown et al., 2008).

De nombreux facteurs de risque de PPN gestationnels et génétiques sont en interaction, leur réseau d'influence est présenté sur la figure 1.

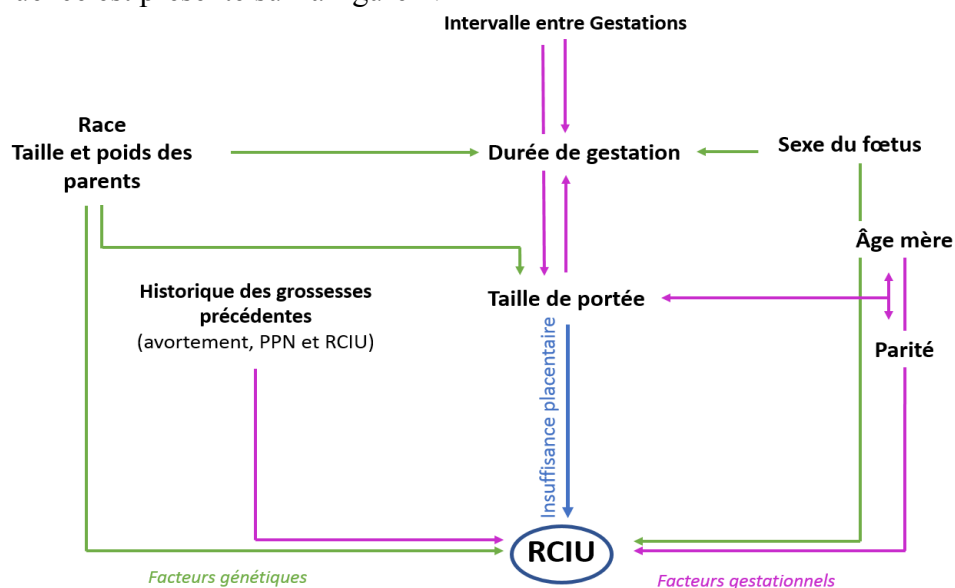


Figure 1 : Interactions entre différents facteurs de risque de RCIU

Les facteurs génétiques se trouvent en vert, en rose les causes gestationnelles et en bleu les RCIU dus à une insuffisance placentaire.

PPN = Petit poids de naissance - RCIU = Retard de croissance intra utérin

5. Facteurs nutritionnels

L'influence de l'état nutritionnel de la mère sur le poids de naissance a d'abord été observée pendant les grandes famines (pendant la 1^{ère} guerre mondiale par exemple) (Grangé et al., 1999) : la nutrition de la mère est un déterminant majeur pour le bon développement du fœtus (Ergaz et al., 2005).

a. Prise calorique/ énergétique pendant la gestation

Une sous-nutrition ou une alimentation n'apportant pas suffisamment d'énergie est une cause majeure de RCIU et de PPN (Howie, 1982 ; Kabore et al., 2009). En dessous de 1600 kcal ou 1800 kcal ingérées par jour, le risque de PPN est augmenté (Valero de Bernabé et al., 2004 ; Verma and Shrivastava, 2016). Toute augmentation de 100 kcal/j de l'alimentation d'une femme sous-nourrie pendant la gestation augmenterait le PN du fœtus de 99,7 g (Kramer, 1987).

Une diminution du nombre de calories ingérées pendant la gestation cause un RCIU asymétrique chez l'Homme, le lapin, le rat, le cochon d'Inde, le porc et le mouton (Kind, 2004 ; Lassala et al., 2010 ; Eixarch et al., 2011 ; Swanson et David, 2015 ; Chavatte-Palmer et al., 2016). Une restriction énergétique de 30% entraîne chez le cochon d'Inde une diminution du poids de naissance du fœtus jusqu'à 40%, mais aussi une immaturité du fœtus et de ses organes, signant bien un RCIU (Kind, 2004).

Cependant, il n'existe pas de consensus quant à la période de gestation à laquelle le déficit énergétique est susceptible d'avoir une influence sur le PPN. Certaines études indiquent que la prise calorique a surtout de l'influence sur le PN en fin de gestation (Robinson et al., 2000 ; Gardner et al., 2007), d'autres que même un déficit limité, mais chronique sur toute la durée de gestation cause aussi un RCIU (Kind, 2004).

Ensuite, il semblerait que nourrir les truies avec une alimentation plus riche en énergie avant la gestation ait une influence positive sur la variation des PN au sein de la portée (Yuan et al., 2015).

Il a aussi été démontré chez l'Homme, le cheval, le porc et le rat que de surnourrir ou de rajouter de l'énergie dans une ration déjà équilibrée ou à une femelle gestante dont les besoins nutritionnels sont couverts, n'augmentera pas le PN (Salmon-Legagneur, 1965 ; Kramer, 1987 ; Kubiak et al., 1988 ; Chavatte-Palmer et al., 2016).

Mais il a été observé chez le mouton, le rat et le lapin qu'une surnutrition excessive peut aussi entraîner un RCIU (Chavatte-Palmer et al., 2016).

b. Gain de poids pendant la gestation

Le gain de poids pendant la gestation est un reflet de la prise calorique et de la nutrition de la mère (Kramer, 1987). Dans l'espèce humaine, mesurer la prise de poids de la mère pendant la gestation permet d'évaluer la quantité d'énergie ingérée par jour. Cependant, cette relation n'a pas été étudiée chez les espèces animales.

Chez l'Homme, un gain de poids insuffisant pendant la grossesse augmenterait le risque d'avoir un enfant SGA (Luke et al., 1981). Le risque de RCIU serait augmenté si le gain de poids est inférieur à une déviation standard par rapport à la moyenne ou à 0,3 kg/semaine (Kramer, 1987 ; Scott et al., 1981). Un gain de moins de 7 kg sur toute la grossesse augmenterait le risque de PPN de 10% (Amosu et Degun, 2014). Le gain de poids maternel moyen optimal pendant la grossesse se situerait entre 12 et 16 kg pour une femme à IMC correct, avec un gain plus élevé si l'IMC maternel est plus

faible (Valero de Bernabé et al., 2004). Le plus faible gain de poids moyen chez les femmes primipares par rapport aux multipares expliquerait, au moins en partie, pourquoi les premières sont plus à risque de donner naissance à un enfant à PPN (Amosu et Degun, 2014).

c. Prise protéique

Le rôle de l'apport protéique alimentaire est assez controversé. Certaines études montrent qu'il n'aurait pas un rôle important sur le RCIU (Kramer, 1987) ; d'autres qu'il a bien une influence sur le PPN. Le taux de protéines ne doit être ni trop élevé (s'il est supérieur à 70 g/j chez la femme le risque de PPN augmente de 7% (Verma and Shrivastava, 2016), ni trop faible : chez le porc un régime contenant seulement 3% de protéines entraîne une diminution du poids de naissance de 31% (Etienne, 1979). Chez le rat une restriction protéique à hauteur de 40 % des besoins menait à une augmentation de la prévalence de RCIU (Remacle et al., 2011). Ainsi, l'alimentation d'une femme enceinte devrait comprendre 60 g/j de protéine pendant les deux derniers trimestres de grossesse (Valero de Bernabé et al., 2004)

Plus qu'une implication globale de l'apport protéique, l'exemple du porc montre que le RCIU est plutôt consécutif au déficit en certains acides aminés, la lysine, l'arginine et la glutamine notamment (Etienne, 1979 ; Yuan et al., 2015). L'arginine et la glutamine auraient une importance chez le porc pour la période d'implantation de l'embryon et la croissance fœtale en fin de gestation : une supplémentation en L-arginine à hauteur de 0,8% pendant les 25 premiers jours de gestation entraîne une diminution de la taille de portée et donc une diminution de la variation du poids de naissance des porcelets au sein de la portée (Yuan et al., 2015). L'importance de l'arginine se trouve démontrée par l'effet de la supplémentation en arginine chez la brebis : elle annule presque totalement les effets d'une restriction énergétique sur le poids de naissance et le RCIU induit (Lassala et al., 2010).

d. Apports en vitamines et minéraux

Là encore, il n'existe aucun consensus quant à l'utilité d'une complémentation en vitamines et minéraux pendant la gestation. Les études datant d'avant les années 80 indiquent qu'il n'y aurait aucun effet sur le PN (Kramer, 1987), tandis que des études plus récentes indiquent qu'une supplémentation en vitamines, en fer et calcium diminuerait le risque de RCIU (Robinson et al., 2000 ; Valero de Bernabé et al., 2004 ; Ergaz et al., 2005).

Par exemple, une supplémentation en vitamine C est associée à une augmentation du PN (Robinson et al., 2000). Une supplémentation en folates serait bénéfique selon Ergaz et al (2005), mais pas selon Robinson et al (2000). Une supplémentation en vitamine A permettrait de diminuer la variation de PN entre les porcelets et donc diminuer le risque de PPN (Milligan et al., 2002 ; Quiniou et al., 2002 ; Yuan et al., 2015).

Ensuite, une supplémentation en fer pendant la grossesse diminuerait le risque de PPN : les femmes non supplémentées en fer tous les jours présentaient un Odd ratio de 2,88 de donner naissance à un enfant de PPN par rapport aux femmes supplémentées tous les jours, le taux de fer ou d'hémoglobine initial n'étant pas pris en compte dans le calcul du risque ici (Rizvi et al., 2007). Cette supplémentation serait d'autant plus efficace sur le risque de PPN qu'elle est commencée tôt : le risque de PPN est encore plus faible si la supplémentation en fer a lieu avant la grossesse ou pendant le premier trimestre de grossesse (Casanueva et Viteri, 2003). Ainsi, il est recommandé pour les femmes anémiées de supplémenter l'alimentation avec 60 à 120 mg/j de fer selon le taux

d'hémoglobine pendant la grossesse (Casanueva et Viteri, 2003). Mais un excès en fer serait aussi délétère pour la croissance fœtale : chez des rates non carencées en fer, une supplémentation avec 10 mg de fer à J1 de gestation entraîne une diminution du PN du fœtus de 20% comparé à des rates non supplémentées (Ward et al., 2003). Une supplémentation en fer chez la femme augmente la concentration en hémoglobine : 61 % des femmes non anémiées complétement à 60 mg/j de fer avaient un taux d'hémoglobine supérieur à 135 g/L ; or un taux d'hémoglobine supérieur à 145 g/L est associé à une augmentation du risque de PPN (risque relatif de 7,1) par réduction de la perfusion placentaire (Casanueva et Viteri, 2003). Le risque d'avoir une concentration sanguine en hémoglobine trop élevée diminue si la supplémentation à la même dose se fait non pas quotidiennement mais à une fréquence d'une ou deux fois par semaine. En conclusion de ces études, il faudrait donc compléter à hauteur de 60 mg de fer par prise : pour les femmes anémiées, de manière quotidienne, et pour les femmes non anémiées, seulement une à deux fois par semaine afin de limiter le risque de PPN. Enfin, une supplémentation multiple en fer, zinc, cuivre et différentes vitamines, comparée à une supplémentation en fer seule mais en quantité plus importante n'aurait pas plus d'influence sur le risque de PPN et de SGA. Par contre, la supplémentation avec des vitamines et autres minéraux entraînait une augmentation significative du PN. Cependant, cette différence peut aussi bien être attribuée aux autres minéraux ajoutés qu'au taux de fer plus important (Roberfroid et al., 2008).

Enfin, chez le rat, un RCIU peut être provoqué par un régime maternel pauvre en sel pendant la gestation (Roy-Clavel et al., 1999) : un régime contenant 85 % de sel en moins qu'un régime ordinaire entraîne une diminution du PN du fœtus de 15 % et sa taille de 5%, sans pour autant avoir une influence sur la tension artérielle ou la prise alimentaire ou de boisson de la mère. Une alimentation normale de la mère après la naissance permet aux petits de compenser leur RCIU.

Tout ceci montre que l'effet de la supplémentation en vitamines et minéraux pendant la grossesse chez la femme sur le poids de naissance et le risque de PPN est mal connu. L'influence de la supplémentation en vitamines et minéraux sur le PPN et le RCIU a pour le moment été très peu étudiée chez les espèces animales. Et très peu d'études se sont intéressées à l'étude des mères carencées, excepté pour la carence en fer.

6. Pathologies maternelles

Les affections maternelles pendant la grossesse ont souvent un impact sur la croissance fœtale : elles sont rendues responsables de 10% des cas de RCIU chez l'Homme (Pladys et Labarthe, 2003). Malheureusement très peu d'études ont été réalisées sur ce sujet chez les espèces animales.

a. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle systémique (pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg) chronique pré-gravidique ou gravidique est un facteur de risque de RCIU important (Howie, 1982 ; Mabilia-Babela et al., 2008 ; Gardosi, 2009). En effet, une hypertension artérielle diminue la perfusion placentaire et donc l'accès du fœtus aux nutriments et à l'oxygène (Ndiaye et al., 2006). Ainsi l'hypertension artérielle de la mère seule augmenterait le risque de RCIU avec un odds ratio de 2,84 (Scott et al., 1981). Si une protéinurie est associée, le risque d'avoir un enfant SGA sera augmenté (Valero de Bernabé et al., 2004).

b. Néphropathies

Les maladies rénales et notamment les néphropathies chez la femme enceinte sont des causes de PPN et de RCIU (Howie, 1982 ; Pladys and Labarthe, 2003 ; Mabilia-Babela et al., 2008). Ces affections (pyélonéphrite, maladies glomérulaires chroniques...) entraînent des anomalies vasculaires et donc une diminution de la perfusion utéro-placentaire, ainsi qu'une perte protéique dans certains cas (Valero de Bernabé et al., 2004). Ces affections sont rares chez les femmes enceintes, mais elles ont des conséquences graves pour le fœtus (Valero de Bernabé et al., 2004 ; Panaye et al., 2014). Chez des femmes enceintes atteintes d'insuffisance rénale chronique en phase terminale, le taux de RCIU était de 18 à 65% et très souvent associé à une naissance prématurée. Chez des femmes en hémodialyse, l'insuffisance rénale est alors compliquée d'une anémie dans 61% des cas et d'hypertension artérielle dans 79% des cas de femmes (Panaye et al., 2014). Enfin, une néphropathie peut aussi être une complication d'autres affections provoquant par elles-mêmes un RCIU, comme le diabète par exemple (Ornoy, 2011).

c. Diabète et désordres glucidiques

L'influence du diabète maternel sur la croissance fœtale est complexe. Les nouveau-nés d'une mère diabétique peuvent être macrosomiques (au-dessus du 90^{ème} percentile de la courbe de poids), SGA ou de poids/taille normale (Ornoy, 2011). L'effet dépend de la gravité du diabète, de son occurrence (pré-gestationnelle ou non), des complications associées et de son degré de contrôle (Ornoy, 2011).

Lorsque le diabète est mal régulé, et donc que la mère a une glycémie sanguine supérieure à la normale pendant la grossesse, le risque d'avoir un enfant macrosomique est doublé (Langer et al., 1989 ; Valero de Bernabé et al., 2004 ; Yves et al., 2010 ; Ornoy, 2011). En effet, la glycémie moyenne pendant la grossesse est directement et positivement liée au poids de naissance du bébé : plus elle est élevée, plus le PN augmente (Langer et al., 1989).

Cependant, un diabète mal contrôlé par le traitement, la mère subissant alors des alternances d'hypoglycémies et hyperglycémies, augmente alors le risque de RCIU (Valero de Bernabé et al., 2004). Le risque de RCIU est d'autant plus augmenté que le diabète est grave et associé à des complications rénales (néphropathies) notamment (Ornoy, 2011).

insulino-résistance peuvent perturber la croissance fœtale. (Kanaka-Gantenbein et al., 2003).

En plus d'entraîner un PPN ou au contraire un gros poids de naissance, le diabète gestationnel provoque beaucoup de désordres métaboliques chez le nouveau-né qui sera alors plus à risque d'être obèse ou d'avoir un diabète lors de sa croissance (Ornoy, 2011).

d. Pré-éclampsie

La pré-éclampsie (anciennement appelée toxémie gravidique) est l'association d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie chez une femme enceinte indemne d'affection hypertensive et de néphropathie. Des œdèmes peuvent également être associés. Ce syndrome est une cause de souffrance fœtale chronique et donc de RCIU par perturbation des échanges fœto-placentaires (Ergaz et al., 2005 ; Ndiaye et al., 2006 ; Parant, 2017).

e. Anémie

L'influence de l'anémie sur le RCIU et le PPN est assez controversé : dans les années 80, très peu d'études étaient vraiment utilisables et elles ne montraient pas d'influence sur le PN (Kramer, 1987). Puis il a été démontré que l'incidence de PPN était de 9,96% chez les femmes dont la concentration sanguine en hémoglobine était inférieure à 7g/dL contre 0,59% chez les femmes avec un taux d'hémoglobine de 10 g/dL (Amosu et Degun, 2014 ; Verma et Shrivastava, 2016). Cependant le taux d'hémoglobine serait directement relié avec le statut nutritionnel (dont la teneur en fer de l'alimentation) et au score corporel. En effet, les femmes en sous-poids, ou qui ont moins de 40% de tissu adipeux, ont une concentration sanguine en hémoglobine plus importante (Luke et al., 1981 ; Amosu et Degun, 2014). Enfin, si un taux d'hémoglobine maternel trop faible semble augmenter le risque de PPN, certaines études montreraient que c'est aussi le cas lorsque le taux d'hémoglobine est trop élevé. Ainsi, un taux d'hémoglobine supérieur à 14,5 g/dL entraîne une augmentation du risque de PPN (risque relatif de 7,1) par réduction de la perfusion placentaire (Casanueva et Viteri, 2003). D'après Valero de Barnabé et al (2004), la courbe du PN en fonction du taux d'hémoglobine serait une courbe en U, le risque de PPN serait augmenté pour un taux d'hémoglobine inférieur à 9g/dL et supérieur à 12 g/dL.

f. Affections cardio-respiratoires chroniques

Toute maladie de la mère qui altère le passage de l'oxygène au fœtus peut causer un RCIU. Ainsi, les maladies cardiaques congénitales ou cyanogènes, comme la coarctation aortique ou des insuffisances respiratoires sévère comme l'asthme, entraînent une hypoxie chronique chez la mère, la quantité d'oxygène à disposition du fœtus est donc diminuée, ce qui augmente le risque de RCIU chez le fœtus (Fournié et al., 2004 ; Valero de Bernabé et al., 2004). Par exemple, les femmes asthmatiques avaient 2,2 fois plus d'enfants de PPN et 3,4 fois plus d'enfants SGA que les femmes non asthmatiques (Vaezi et al., 2017).

e. Affections sanguines

La drépanocytose, le paludisme (Mabiala-Babela et al., 2008), une thrombopénie, une maladie auto-immune entraînent une réduction du flux sanguin placentaire (Valero de Bernabé et al., 2004).

Par exemple, le paludisme est associé à un épaississement de la membrane des trophoblastes limitant ainsi les échanges fœto-placentaires (Guyatt et Snow, 2004). De plus, le parasite consomme une partie de l'oxygène et des nutriments contenus dans le sang maternel, moins disponibles pour le fœtus, ce qui contribue à augmenter le risque de RCIU. L'effet est encore aggravé par l'anémie associée. Les thrombopénies peuvent entraîner la formation de thrombus qui diminuent la perfusion placentaire.

Enfin, ces pathologies peuvent se compliquer par des affections rénales ou de l'hypertension artérielle ce qui augmente encore plus le risque de RCIU (Valero de Bernabé et al., 2004).

D'autres maladies maternelles dont on ne connaît pas forcément le mécanisme d'action sur le fœtus peuvent aussi entraîner un RCIU, comme par exemple les parodontites. En effet les femmes enceintes souffrant de gingivite ou de parodontite ont 3,5 fois plus de chance d'avoir un enfant à PPN (López et al., 2002). Ou encore, il a été observé chez l'Homme, mais aussi chez la chienne, qu'une infection du tractus urinaire asymptomatique, non traitée, peut entraîner une augmentation du risque de PPN (Romero et al., 1989 ; Johnson, 2008). Ainsi administrer un traitement antibiotique à une chienne gestante ayant une infection du tractus urinaire, même asymptomatique, diminue la fréquence de PPN de 50% (Johnson, 2008) et de 33 % chez l'Homme (Romero et al., 1989).

7. Stress maternel

Certaines études chez l'Homme ont démontré que l'apparition d'un événement stressant dans la vie d'une femme enceinte augmentait le risque d'avoir un enfant à PPN (Newton et Hunt, 1984; Wadhwa et al., 1993). Les femmes ayant subi des abus physiques, sexuels ou émotionnels pendant leur grossesse ont un risque augmenté (Odd ratio de 1,4) d'avoir un bébé à PPN (Murphy et al., 2001). Cet effet du stress n'est pourtant pas systématiquement mis en évidence (Brooke et al., 1989). L'anxiété pendant la grossesse, quant à elle, aurait comme effet d'augmenter le risque de prématurité (Wadhwa et al., 1993).

Individualiser l'effet du stress reste néanmoins complexe. En effet, le stress est lié à d'autres facteurs de risque de naissance d'un enfant à PPN, comme la cigarette ou un statut socio-économique faible (Newton et Hunt, 1984; Rondó et al., 2003).

Pour ce qui est des espèces animales chez des brebis ayant subi un stress (isolement du troupeau avec un chien dans le box contigu deux fois par semaine) pendant la gestation, le PN des agneaux était augmenté de 12,5% par rapport à des brebis n'ayant pas subi d'environnement stressant pendant la gestation (Roussel et al., 2004). Alors que chez le rat, le stress a plutôt un effet délétère sur le PN, comme chez l'Homme : le PN des ratons nés de femelles stressées (isolement et restriction dans un environnement de température plus élevée) pendant la gestation était inférieur de 7,8% à celui des ratons nés de mères non stressées (Williams et al., 1998).

8. Altitude

En altitude, l'oxygène est moins disponible, entraînant une hypoxie chez la femme enceinte, condition qui peut entraîner un RCIU (Fournié et al., 2004). Ainsi, indépendamment d'autres facteurs, une augmentation de 1000 mètres d'altitude diminue le PN de 102 g (Ergaz et al., 2005). Une autre étude a observé qu'au-dessus de 3000 m le PN diminue de 250 g chez les femmes enceintes ne vivant pas en altitude habituellement (Valero de Bernabé et al., 2004). Cette réduction du PN est plus faible pour les populations qui vivent en altitude depuis longtemps (Valero de Bernabé et al., 2004).

9. Causes toxiques

a. Tabac

Toutes les études montrent un effet important de la cigarette sur le PN des nouveau-nés : le tabagisme entraîne une diminution du PN de 140 à 330 g selon les études (Scott et al., 1981 ; Brooke et al., 1989 ; Fournié et al., 2004 ; Valero de Bernabé et al., 2004 ; Chiolero et al., 2005 ; Ergaz et al., 2005). L'effet est dose-dépendant : la diminution du PN est d'autant plus importante que le nombre de cigarettes consommées par jour est important (Fournié et al., 2004 ; Valero de Bernabé et al., 2004). Chez une mère qui fume 1 à 14 cigarettes par jour, le PN est diminué de 140 g, contre 241 g si la mère fume plus de 15 cigarettes par jour (Brooke et al., 1989). La consommation de cigarette n'a un effet sur le PN qu'à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse, et surtout au 3^{ème}. Ceci explique que le PN des enfants nés chez des femmes qui ont arrêté de fumer lors du premier trimestre de grossesse est identique à celui des enfants nés de femmes qui n'ont jamais fumé (Fournié et al., 2004 ; Ergaz et al., 2005). Enfin, le tabagisme passif n'aurait que peu ou pas d'effet sur le PN avec une diminution du PN de 53 g en moyenne (Ergaz et al., 2005).

De plus, toutes les études indiquent que la cigarette augmente le risque d'avoir un enfant SGA de manière importante : ce risque serait augmenté de 2,1 (Chiolero et al., 2005), 2,4 (Kramer, 1987) à 3,04 (Scott et al., 1981) selon les études.

b. Drogues

La consommation de drogues pendant la grossesse est un facteur de risque majeur de RCIU. Par exemple, 25 à 30% des femmes ayant consommé de la cocaïne au cours de la grossesse donnent naissance à un enfant SGA. La cocaïne entraînerait une vasoconstriction des vaisseaux utérins et donc une diminution de l'apport sanguin au fœtus (Valero de Bernabé et al., 2004).

Cet effet sur le PPN a été démontré pour la cocaïne mais aussi les opiacés, le cannabis, les amphétamines, l'ecstasy et la marijuana (Kramer, 1987 ; Fournié et al., 2004 ; Ergaz et al., 2005).

c. Alcool

Le syndrome alcoolique fœtal est reconnaissable chez l'enfant à la naissance par un faciès anormal (microcéphalie, malformations faciales), une altération du système nerveux central se traduisant par un retard mental, et par un RCIU (Valero de Bernabé et al., 2004 ; Ergaz et al., 2005). Ce syndrome ne se produit que pour des consommations d'alcool importantes pendant la grossesse : plus de 17 verres par jour (Fournié et al., 2004).

Des quantités d'alcool faibles (un verre par jour) ont également un impact sur la croissance du fœtus et notamment sur le développement du système nerveux (Howie, 1982 ; Fournié et al., 2004 ; Ouedraogo Nikiema, 2005). Les effets sont dose-dépendants, et le risque serait encore plus important lorsque la consommation d'alcool a lieu pendant le 1^{er} trimestre de grossesse (Valero de Bernabé et al., 2004). L'impact observé est variable selon les études : ainsi une consommation de 28g d'alcool soit environ 3 verres de vin par jour entraînerait une diminution du PN de 160 g en moyenne pour Fournié et al (2004). Pour Brooke et al (1989), l'impact serait plus limité : une consommation supérieure à 100 g/j (environ 10 verres de vin) serait nécessaire pour entraîner une diminution du PN de 4%, soit 137 g à terme.

Enfin, plusieurs études indiquent qu'il existe une synergie entre l'alcool et la cigarette sur le PN (Valero de Bernabé et al., 2004). Ainsi une consommation d'alcool de 100g/j chez une femme fumeuse entraîne une diminution du PN de 7% au lieu de 4% (Brooke et al., 1989).

d. Caféine

La consommation de thé et de café pendant la grossesse serait aussi susceptible de provoquer un RCIU (mais aussi des naissances prématurées ou des fausses couches, voire des malformations) (Fortier et al., 1993 ; Valero de Bernabé et al., 2004). La consommation de thé pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse augmente le risque d'avoir un enfant SGA avec un Odds ratio de 1,8 (Vik et al., 2003). Le RCIU serait dû à la caféine qui diminue l'absorption des protéines et du fer et donc crée une carence nutritionnelle chez la mère (Ndiaye et al., 2006).

Et là encore, l'effet semble être dose-dépendant avec un risque relatif de 1,4 pour des consommations de caféine entre 1 et 150 mg/j, de 2,3 pour une consommation entre 150 et 300 mg/j et de 4,6 pour une consommation supérieure à 300 mg/j (ce qui correspond à 7,5 tasses de café ou 4,3 tasses d'expresso, et 15 tasses de thé noir ou 6 tasses de thé vert), avec une baisse du poids de naissance moyen de 105 g (Martin et Bracken, 1987).

De plus, comme pour l'alcool, il existe une synergie entre la consommation de thé ou de café et une consommation de plus de 10 cigarettes par jours sur le risque de RCIU (Fortier et al., 1993 ; Valero de Bernabé et al., 2004).

Cependant, cet effet de la caféine n'est pas retrouvé dans toutes les études, certaines n'ayant observé aucun effet de la consommation de caféine (sous forme de thé, de café ou de soda) sur le PN, même en association avec la cigarette et ce quel que soit le stade de gestation (Brooke et al., 1989 ; Grosso et al., 2001).

B. Facteurs placentaires

Toute affection du placenta ou du cordon ombilical qui entraîne une modification de la vascularisation placentaire ou de la surface d'échange avec le fœtus est susceptible d'entraîner un RCIU (Pladys et Labarthe, 2003 ; CNGOF, 2010). C'est le cas par exemple de l'hématome rétroplacentaire, des infarcti placentaires, hémangiomes placentaires, placenta previa, mosaïques placentaires..., maladies qui peuvent toutes entraîner un RCIU (notamment par modification des villosités placentaires) (Fournié et al., 2004 ; Valero de Bernabé et al., 2004).

Chez le cheval, de nombreuses infections placentaires peuvent entraîner un RCIU et un PPN par insuffisance placentaire. On retrouve notamment des bactéries comme : *Streptococcus equi zooepidermicus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Leptospira spp*, *Crossiella equi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus equisimilis*, *Enterobacter agglomerans*, *Amycolatopsis...* mais aussi des champignons comme *Aspergillus* ou *Candida albicans*. Lorsque l'infection est aiguë, elle provoque un avortement avant qu'un RCIU n'ait pu se développer. A l'inverse, une infection chronique par ces mêmes agents pathogènes (et notamment les champignons) peut aboutir soit à un avortement, soit à un RCIU (Platt, 1984 ; Hong et al., 1993 ; Morresey, 2005 ; Canisso et al., 2015). Des désordres fonctionnels placentaires, dus à une placentite par exemple, entraînent une diminution de la concentration en œstrogènes fœto-placentaires et un RCIU par diminution du flux sanguin placentaire (Pashen et al., 1984).

Chez les moutons, une insuffisance placentaire provoquée expérimentalement par formation de lésions sur les zones d'attachement placentaire avant la saillie entraîne une diminution du poids de naissance des agneaux de 1 kg (Alexander et al, 1974).

C. Facteurs fœtaux

1. Le sexe du fœtus

L'influence du sexe du fœtus sur le poids de naissance est reconnue chez l'Homme : les garçons ont un PN de 150 à 200 g supérieur à celui des filles (Valero de Bernabé et al., 2004). Les courbes de croissance intra-utérine sont aussi différentes pour les filles et les garçons, y compris chez les jumeaux (qui se sont donc développés dans le même environnement utérin) : les filles des paires de jumeaux de sexes différents avaient en moyenne un PN 5% inférieur à celui de leur frère (Loos et al., 2001). Ainsi les courbes utilisées pour déterminer si un enfant est SGA doivent être différentes selon le sexe du bébé (Janssen et al., 2007). Les garçons auraient une croissance *in utero* plus rapide que les fœtus femelles. Ils mettent donc moins de temps pour atteindre le même PN que les filles et ont alors un poids plus élevé à la fin de la grossesse (Loos et al., 2001).

De plus, les filles sont plus à risque de PPN (Chiolero et al., 2005 ; Kabore et al., 2009 ; Kangulu et al., 2014) et de RCIU (Gardosi, 2009 ; Howie, 1982) que les garçons.

On retrouverait une influence du sexe sur le PN et le PPN chez le porc où la population des PPN compte 9% de femelles de plus que la population de poids de naissance élevé (Quiniou et al., 2002).

Mais l'influence du sexe n'est pas toujours prouvée chez toutes les espèces animales : en effet, chez le chien et le cheval, certaines études montrent bien une différence de PN entre les mâles et les femelles avec des mâles plus gros que les femelles à la naissance (cheval : Platt, 1978 ; Wilsher et Allen, 2003 ; Elliott et al., 2009 ; chien : Trangerud et al., 2007 ; Melandri et al., 2016 ; Gropetti et al., 2017), alors que d'autres ne l'observent pas (Cheval : Kubiak et al., 1988 ; Heidler et al., 2004 ; De Freitas Aïex, 2008 ; Chien : Gropetti et al., 2015; Mila et al., 2015).

Enfin, aucune influence du sexe sur le risque de PPN ou de RCIU n'a été observée jusqu'ici ni chez le chien (Gropetti et al., 2015 ; Mila et al., 2015), ni chez le cheval (Whittaker et al., 2012).

2. Infections

De nombreuses agents infectieux, lorsqu'ils infectent une femme enceinte peuvent entraîner un RCIU. Ces agents peuvent infecter le fœtus, comme par exemple *Treponema pallidum* (agent de la syphilis), *Coxiella burnetii* (agent de la fièvre Q), le virus de la rubéole, le parvovirus, un herpès virus (comme l'agent responsable de la varicelle par exemple), un entérovirus, le cytomegalovirus... Mais ils peuvent aussi toucher le vagin maternel et provoquer un RCIU comme : *Chlamydia*, *Streptococcus hémolytique*, *Ureoplasma ueralyticum*, *Mycoplasma spp*, *Trichomonas*, *Staphylococcus aureus*... (Valero de Bernabé et al., 2004; Million et al., 2009; CNGOF, 2010). Par exemple, le RCIU peut être le seul signe échographique visible lors d'infection par le cytomegalovirus (aussi retrouvé chez le rat ou le cochon d'Inde) (Benoist et al., 2008).

Chez le mouton une exposition à *Ureoplasma* pendant 10 semaines diminue le PN du fœtus d'environ 20% (Moss et al., 2005). La Border disease (pestivirose ovine) entraînerait un RCIU chez les agneaux de mères atteintes, et l'observation d'un retard de croissance du squelette chez le fœtus serait même un des premiers signes de la maladie (Caffrey et al., 1997).

3. Malformations et anomalies génétiques

Les anomalies congénitales représentent 5 à 15% des causes de RCIU. Elles peuvent être dues à des anomalies chromosomiques (4 à 7% des cas) comme la trisomie 13, 18 ou 21, la triploïdie, la duplication du chromosome 6... ou à des anomalies géniques. Les mutations géniques qui entraînent un RCIU touchent un général un gène nécessaire pour la synthèse ou l'action des facteurs de croissance nécessaires au fœtus, les principaux étant l'insuline et les IGF-I et II (*Insulin Like Growth Factor*). Ainsi, tout défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline, ou toute cause d'insulinorésistance chez le fœtus entraîne un RCIU. Par exemple, lors de déficience en glucokinase (due à une mutation du gène codant pour cette enzyme) ou une agénésie du pancréas (due à une mutation d'un gène promoteur de la synthèse d'insuline) entraînent une diminution de la sécrétion d'insuline et un RCIU. Le léprechaunisme est une maladie génétique qui provoque une résistance à l'insuline (par mutation du récepteur à l'insuline), et les bébés atteints ont une diminution du poids de naissance très importante, de même que ceux souffrant d'une déplétion du gène *IGF-I* (Kanaka-Gantenbein et al., 2003). Enfin, toute malformation congénitale, surtout celles touchant les os, le système digestif, le cœur ou toute anomalie du système nerveux, sont susceptibles d'entraîner un RCIU (Pladys et Labarthe, 2003 ; Fournié et al., 2004 ; Valero de Bernabé et al., 2004 ; CNGOF, 2010).

Chez le cheval, des anomalies chromosomiques fœtales ont aussi été associées au RCIU, et notamment une monosomie X (Platt, 1984).

Cette synthèse illustre la multiplicité des facteurs pouvant influencer le PN ainsi que leurs interrelations et surtout le risque de PPN dans différentes espèces. Elle met aussi en évidence le manque de données : les facteurs par espèce sont résumés dans les tableaux 2 à 7 et le tableau 8 est une synthèse des facteurs pour lesquels nous avons des informations selon l'espèce. Nous pouvons remarquer que les facteurs de RCIU sont nombreux et qu'ils n'ont pas forcément le même effet selon les espèces, il est alors nécessaire de réaliser une étude du PP pour chaque espèce. Chez le chien, nous manquons non seulement de données sur les facteurs de risque, mais aussi sur le PPN en lui-même. La difficulté de l'étude du PN dans l'espèce canine est l'énorme différence de poids et de taille des individus en fonction de la race qui rend impossible de définir le PPN comme une valeur fixe. Il est nécessaire dans cette espèce de procéder comme pour l'Homme, c'est-à-dire de déterminer une valeur de PPN dépendant de la population étudiée. Une approche par race est donc nécessaire chez le chien. Ce sera l'objectif de la partie expérimentale de ce travail.

Tableau 2 : Résumé des facteurs de risque de petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez l'Homme.

PN = Poids de naissance, PPN = Petit poids de naissance, RCIU = Retard de croissance intra-utérin.

		Diminution du poids de naissance	Augmentation du risque de petit poids de naissance
FACTEURS MATERNELS			
GENETIQUES	Origine ethnique		Origine indienne ou africaine
	Poids et taille des parents	Taille et poids du père faible Influence mère > père	Taille mère < 150 cm Poids < 1 écart-type de la moyenne
	Poids de naissance des parents	Influence PN mère > PN père	Parents à PPN
Indice de masse corporel (IMC)		PN augmente si IMC mère est grande	Mère trop maigre (IMC <20)
Age de la mère			Mère adolescente (<19 ans) Mère âgée de plus de 35 ans
GESTATIONNELS	Taille de portée		Lors de grossesses multiples
	Parité	Primiparité	Primiparité
	Durée de gestation (hors prématurité)		Durée de gestation > 40 semaines
	Intervalle entre les grossesses		Intervalle < 6 mois Intervalle > 120 mois
	Historique des grossesses précédentes		Avoir déjà eu un enfant à PPN Avoir déjà subi un avortement
NUTRITIONNELS	Prise calorique	Une surnutrition n'augmente pas le PN	Sous-nutrition (<1600kcal/j) ==> RCIU asymétrique
	Gain de poids		Gain < 7 kg ou 0,3 kg/semaine
	Prise protéique		Trop faible ou trop grande
	Vitamines et minéraux		Carence en vitamines, fer et calcium Excès en fer
PATHOLOGIES MATERNELLES	Hypertension artérielle		Présence de la maladie
	Néphropathies		Présence de la maladie
	Diabète	Hyperglycémie constante entraîne une augmentation du PN	Maladie mal contrôlée (hypoglycémies) ou compliquée par hypertension artérielle ou néphropathies
	Pré-éclampsie		Présence de la maladie
	Hémoglobinémie		Concentration sanguine en Hémoglobine < 7g/dL ou > 14,5g/dL
	Pathologies cardio-respiratoires		Présence de la maladie
	Pathologies sanguines		Présence de la maladie
TOXIQUES	Tabac, Drogues, Alcool		Consommation pendant la grossesse
	Thé et café		Consommation pendant la grossesse
Stress			Evènement stressant ou abus (physiques, sexuels ou émotionnels) pendant la grossesse
FACTEURS PLACENTAIRES			
			Placentite, hémorragies, infarci, infections placentaires
FACTEURS FŒTAUX			
Sexe du fœtus		Fille	Fille
Infections			Infections fœtales ou vaginales
Anomalies génétiques			Anomalies chromosomiques ou géniques. Malformations

Tableau 3 : Résumé des facteurs de risques de petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez le porc

PN = Poids de naissance, PPN = Petit poids de naissance, RCIU = Retard de croissance intra-utérin.

		Diminution du poids de naissance	Augmentation du risque de petit poids de naissance
FACTEURS MATERNELS			
GENETIQUES	Race		Dépend de la lignée et de la sélection
	Taille et poids des parents		
	Poids de naissance des parents		
Note d'état corporel			
Age de la mère			Lorsque l'âge de la mère augmente
GESTATIONNELS	Taille de portée		Quand la taille de portée augmente
	Parité		Primiparité
	Durée de gestation (hors prématurité)	Durée de gestation très stable	
	Intervalle entre les gestations		
	Historique des gestations précédentes		
NUTRITIONNELS	Prise calorique	Une surnutrition n'augmente pas le PN	Sous-nutrition entraîne un RCIU asymétrique
	Gain de poids		
	Prise protéique		Carence en lysine, arginine ou glutamate
	Vitamines et minéraux		Carence en vitamine A
AFFECTIONS MATERNELLES	Hypertension artérielle		
	Néphropathies		
	Diabète		
	Anémie		
	Pathologies cardio-respiratoires		
	Pathologies sanguines		
Stress			
FACTEURS PLACENTAIRES			
FACTEURS FŒTAUX			
Sexe		Femelle	Femelle
Infections			
Anomalies génétiques			

Tableau 4 : résumé des facteurs de risques de petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez le cheval

PN = Poids de naissance, PPN = Petit poids de naissance, RCIU = Retard de croissance intra-utérin.

		Diminution du poids de naissance	Augmentation du risque de petit poids de naissance
FACTEURS MATERNELS			
GENETIQUES	Race	Race de petit format	
	Taille et poids des parents		
	Poids de naissance des parents	Si faible	
Note d'état corporel (NEC)		PN augmente si NEC mère est grande	
Age de la mère		Mère jeune	
GESTATIONNELS	Taille de portée	Grande taille de portée	
	Parité	Primiparité	
	Durée de gestation (hors prématurité)	Pas d'influence	
	Intervalle entre les gestations		
	Historique des gestations précédentes		
NUTRITIONNELS	Prise calorique	Une surnutrition n'augmente pas le PN	
	Gain de poids		
	Prise protéique		
	Vitamines et minéraux		
AFFECTIONS MATERNELLES	Hypertension artérielle		
	Néphropathies		
	Diabète		
	Anémie		
	Pathologies cardio-respiratoires		
	Pathologies sanguines		
Stress			
FACTEURS PLACENTAIRES			
			Présence d'une affection placentaire : placentite, infection...
FACTEURS FŒTAUX			
Sexe		Femelle	
Infections			Infections fœtales, utérine, vaginales
Anomalies génétiques			Présence d'une anomalie chromosomique

Tableau 5 : Résumé des facteurs de risques de petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez le mouton

PN = Poids de naissance, PPN = Petit poids de naissance, RCIU = Retard de croissance intra-utérin.

		Diminution du poids de naissance	Augmentation du risque de petit poids de naissance
FACTEURS MATERNELS			
GENETIQUES	Race		
	Taille et poids des parents		
	Poids de naissance des parents		
Note d'état corporel			
Age de la mère			
GESTATIONNELS	Taille de portée	Quand la taille de portée augmente	
	Parité		
	Durée de gestation (hors prématurité)		
	Intervalle entre les gestations		
	Historique des gestations précédentes		
NUTRITIONNELS	Prise calorique		Sous-nutrition entraîne un RCIU asymétrique
	Gain de poids		
	Prise protéique		Carence en arginine
	Vitamines et minéraux		
AFFECTIONS MATERNELLES	Hypertension artérielle		
	Néphropathies		
	Diabète		
	Anémie		
	Pathologies cardio-respiratoires		
	Pathologies sanguines		
Stress		Augmente le PN	
FACTEURS PLACENTAIRES			
			Présence d'une affection placentaire : placentite, infection...
FACTEURS FŒTAUX			
Sexe			
Infections			Infections fœtales, utérine, vaginales
Anomalies génétiques			

Tableau 6 : Résumé des facteurs de risques de petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez le chien

PN = Poids de naissance, PPN = Petit poids de naissance, RCIU = Retard de croissance intra-utérin.

		Diminution du poids de naissance	Augmentation du risque de petit poids de naissance
FACTEURS MATERNELS			
GENETIQUES	Race	Selon la morphologie raciale	
	Taille et poids des parents	Selon la taille de la mère	
	Poids de naissance des parents	Si faible	
Note d'état corporel			
Age de la mère			Mère jeune
GESTATIONNELS	Taille de portée	Quand la taille de portée augmente	
	Parité	Primiparité	
	Durée de gestation (hors prématurité)	Le PN augmente avec la durée de gestation	
	Intervalle entre les gestations		
	Historique des gestations précédentes		
NUTRITIONNELS	Prise calorique		
	Gain de poids		
	Prise protéique		
	Vitamines et minéraux		
AFFECTIONS MATERNELLES	Hypertension artérielle		
	Néphropathies		
	Diabète		
	Anémie		
	Pathologies cardio-respiratoires		
	Pathologies sanguines		
Stress			
FACTEURS PLACENTAIRES			
FACTEURS FŒTAUX			
Sexe		Femelle	
Infections			
Anomalies génétiques			

Tableau 7 : Résumé des facteurs de risques de petit poids de naissance ou de diminution du poids de naissance chez le Lapin, le Rat et le Cochon d'Inde

PN = Poids de naissance, PPN = Petit poids de naissance, RCIU = Retard de croissance intra-utérin.

		Diminution du poids de naissance	Augmentation du risque de petit poids de naissance
FACTEURS MATERNELS			
GENETIQUES	Race		LAPIN : Dépend de la lignée et de la sélection
	Taille et poids des parents		
	Poids de naissance des parents		
	Note d'état corporel		
	Age de la mère		
GESTATIONNELS	Taille de portée	LAPIN : Grande taille de portée	
	Parité		
	Durée de gestation (hors prématurité)		
	Intervalle entre les gestations	LAPIN : Intervalle court entrainerait une augmentation du PN	
	Historique des gestations précédentes		
NUTRITIONNELS	Prise calorique	RAT : Une surnutrition n'augmente pas le PN	TOUTES : Sous-nutrition entraine un RCIU asymétrique
	Gain de poids		
	Prise protéique		
	Vitamines et minéraux		RAT : Régime trop faible en sel
AFFECTIONS MATERNELLES	Hypertension artérielle		
	Néphropathies		
	Diabète		
	Anémie		
	Pathologies cardio-respiratoires		
	Pathologies sanguines		
	Stress	RAT : Le stress diminue le PN	
FACTEURS PLACENTAIRES			
FACTEURS FŒTAUX			
	Sexe		
	Infections		
	Anomalies génétiques		

Tableau 8 : Résumé des facteurs influençant le poids de naissance ou le petit poids de naissance chez chaque espèce.

Ci = cochon d'inde, Cn = Chien, Cv = cheval, H = Homme, Ln = Lapin, Ov = Mouton, Pc = Porc, Rt= Rat.

		Diminution du poids de naissance	Augmentation du risque de petit poids de naissance
FACTEURS MATERNELS			
GENETIQUES	Origine ethnique	Cv, Cn	H, Pc, Ln
	Taille et poids des parents	H, Cn, Cv	H
	Poids de naissance des parents	H	H
Indice de masse corporelle		H, Cv	H
Age de la mère		Cv	H, Pc, Cn
GESTATIONNELS	Taille de portée	Cv, Ov, Cn, Ln	H, Pc
	Parité	H, Cv, Cn	H, Pc
	Durée de gestation (hors prématurité)	Cn	H
	Intervalle entre les grossesses	Ln	H
	Historique des grossesses précédentes		H
NUTRITIONNELS	Prise calorique		H, Pc, Ov, Ln, Rt, Ci
	Gain de poids		H
	Prise protéique		H, Pc, Ov
	Vitamines et minéraux		H, Pc, Rt
AFFECTIONS GESTATIONNELS	Hypertension artérielle		H
	Néphropathies		H
	Diabète	H	H
	Hémoglobinémie		H
	Altitude	H	
	Pathologies cardio-respiratoires		H
	Pathologies sanguines		H
TOXIQUES	Tabac, Drogues, Alcool		H
	Caféine		H
Stress		Ov, Rt	H
FACTEURS PLACENTAIRES			
			H, Cv, Ov
FACTEURS FŒTAUX			
Sexe du fœtus		H, Pc, Cv, Cn	H, Pc
Infections			H, Cv, Ov, Cn
Anomalies génétiques			H, Cv

PARTIE II : ETUDE EXPERIMENTALE

RELATION ENTRE LE PETIT POIDS DE NAISSANCE, LA CROISSANCE PRECOCE, L'HETEROGENEITE DU POIDS DE NAISSANCE AU SEIN DE LA PORTEE ET LE RISQUE DE MORTALITE NEONATALE ET PEDIATRIQUE CHEZ LE CHIEN.

L'objectif de notre travail expérimental était tout d'abord de voir si le petit poids de naissance avait une influence sur la mortalité néonatale et pédiatrique (0-2 mois) chez le chien, et en tenant compte d'autres facteurs ayant également une influence sur la mortalité, comme le taux de croissance entre la naissance et l'âge de 2 jours par exemple (Mila et al., 2015). Ensuite il s'agissait de définir de manière la plus sensible possible la valeur seuil du petit poids de naissance par race. Cette étude a été réalisée à partir de l'analyse de données obtenues grâce à un questionnaire rempli par des éleveurs canins.

I. Matériels et méthodes

A. Collecte des données

1. Utilisation d'un questionnaire à destination des éleveurs

Un questionnaire (en Annexe 1) permettant de récolter les données de poids des chiots a été envoyé par courriel aux éleveurs sous format Word directement modifiable ou sous format PDF pour pouvoir être imprimé. Il était constitué de 3 pages :

- Page 1 : description rapide de l'étude et des informations nécessaires pour sa réalisation, ainsi que les différentes façons de faire parvenir les questionnaires remplis à l'Unité de Reproduction de l'ENVT (Néocare).
- Page 2 : Informations décrivant l'élevage, les parents (date de naissance, poids, race) et la date de saillie.
- Page 3 : informations sur la mise-bas (date, déroulement, présence de chiots mort-nés) et les chiots (sexe, poids de naissance, mortalité).

Il était demandé de joindre au questionnaire les tableaux ou courbes de poids des chiots enregistrés par les éleveurs sous la forme la plus aisée pour eux (tableau Excel, photo...). L'objectif était en premier lieu de collecter des données sur la croissance entre J0 et J2 pour notre étude. Les données concernant la suite de la croissance seront utilisées pour une étude ultérieure.

2. Diffusion du questionnaire et recrutement des éleveurs

Différents modes de recrutement ont été utilisés afin d'obtenir un maximum de réponses :

- Contact direct lors de l'exposition canine internationale de Toulouse (31) du 18 et 19 février 2017 : les éleveurs ayant laissé leur adresse courriel ont par la suite reçu un courriel personnalisé ;
- Publication de l'étude sur le groupe Facebook de l'unité Neocare ou sur les groupes Facebook liés à certains clubs de race ;
- Contact direct des éleveurs ayant posté des photos sur Facebook de nouvelles portées ;
- Via Internet en ciblant les éleveurs de certaines races afin de compléter les effectifs dans notre base de données.

La majorité des éleveurs ont été contactés personnellement soit par courriel, soit par message sur Facebook (lorsqu'ils avaient une page dédiée à leur élevage). S'ils ne répondaient pas, ils étaient relancés une seconde fois, si possible en utilisant un moyen de communication différent.

Lorsque le mode de contact ne permettait pas d'envoyer le questionnaire (formulaire de contact sur les sites internet notamment), un premier courriel de présentation de l'étude était envoyé, puis un deuxième avec le questionnaire si l'éleveur répondait positivement au premier mail.

B. Création de la base de travail

1. Saisie des données

Lors de la réception des questionnaires ou des tableaux de poids, un numéro de dossier était attribué à chaque portée. Les données étaient ensuite saisies dans un fichier Excel unique reprenant toutes les informations du questionnaire et des tableaux de poids envoyés par les éleveurs.

Les éventuelles données supplémentaires (alimentation, vermifuges, taux de progestérone...) n'étaient pas renseignées dans le fichier.

Dans le cas où le chiot était pesé plusieurs fois par jour, seule la pesée du matin a été prise en compte. Nous avons choisi comme notation, J0 pour le poids de naissance, J1 pour le poids à un jour...

Concernant le déroulement de la mise bas, nous avons attribué 3 qualificatifs : « terminé par une césarienne », « difficile » lorsque l'éleveur ou le vétérinaire a dû intervenir pendant la mise-bas, et « facile » dans les autres cas.

2. Tri et nettoyage des données

Pendant la période de récolte des données (1^{er} février – 1^{er} novembre 2017), l'ensemble des suivis de poids reçus ont été saisis dans la base de données.

a. Critères d'éligibilité des données

Pour cette étude, nous avons conservé une unique base de travail, dont ont été retirés les chiots :

- dont l'élevage ne se situait pas en France.
- pour lesquels le poids de naissance n'avait pas été renseigné. En effet certains éleveurs ne commencent à peser qu'à partir de J1.
- dont le statut « mort » ou « vivant » à 2 mois était inconnu.
- mort-nés car leur poids de naissance n'était que rarement renseignés.
- dont la race était représentée par moins de 100 chiots avec un poids de naissance renseigné.

b. Traitement des données aberrantes

L'ensemble du tableau a été vérifié afin de corriger ou supprimer les données aberrantes :

- Les noms des élevages, des races ou des chiens ont été harmonisés dans la base afin de supprimer la présence de doublons et de faciliter le traitement de données.
- Les poids aberrants ont été vérifiés à la source et la valeur corrigée lors d'erreur de frappe. Lorsque la valeur ne pouvait pas être corrigée, elle était supprimée.
- Les dates de naissance des mères postérieures à la date de mise bas ont aussi été vérifiées puis corrigées, ou supprimées lorsque même le fichier d'origine donnait une valeur aberrante.
- Les numéros d'identification attribués aux différentes portées ont également été vérifiés afin de bien différencier chaque portée. L'absence de portée divisée en deux ou de numéro de portée en double a été contrôlée.

3. Dictionnaire des variables

a. Calcul de l'âge de la mère

L'âge de la mère au moment de la mise-bas a été calculé par soustraction sous Excel à partir de la date de naissance et de la date de mise bas lorsqu'elles étaient disponibles. Le résultat obtenu a ensuite été mis sous forme continue (par exemple 2,5 ans pour 2 ans et 6 mois).

b. Calcul du coefficient de variation du poids de naissance intra-portée

Le coefficient de variation (CV) de poids de naissance intra-portée a été utilisé pour représenter l'hétérogénéité des PN au sein d'une même portée.

Sa formule est la suivante : écart-type des PN de la portée / moyenne des PN de la portée

c. Calcul du taux de croissance entre 0 et 2 jours

Le taux de croissance entre 0 et 2 jours, exprimé en pourcentage, a été calculé pour chaque chiot dont le poids à J2 était renseigné avec la formule suivante :

$$T = [(Poids \text{ à } J2 - Poids \text{ de naissance}) / Poids \text{ de naissance}] \times 100$$

4. Codage des variables

Un code a été attribué à chaque élevage et à chaque animal pour conserver leur anonymat et permettre l'analyse.

De plus, les races ont d'abord été divisées par format en fonction du poids des chiens à l'âge adulte :

- Petit format ou format Small (S) : chiens de moins de 10 kg.
- Format moyen ou Medium (M) : chiens pesant entre 10 et 30 kg.
- Grand format ou Large (L) : chiens pesant entre 30 et 40 kg.
- Format géant ou Giant (G) : chien pesant plus de 40 kg à l'âge adulte.

Pour certains paramètres quantitatifs, un découpage en quartiles a été décidé. Les quartiles sont les trois valeurs qui permettent de diviser les données triées en quatre parts égales représentant chacune un quart de l'effectif de l'échantillon analysé. Le premier quartile (q1) délimite les 25% des valeurs les plus petites tandis que le 3^{ème} quartile (q3) délimite les 25% des valeurs les plus grandes. Le 2^{ème} quartile (q2) correspond à la médiane (Figure 2).

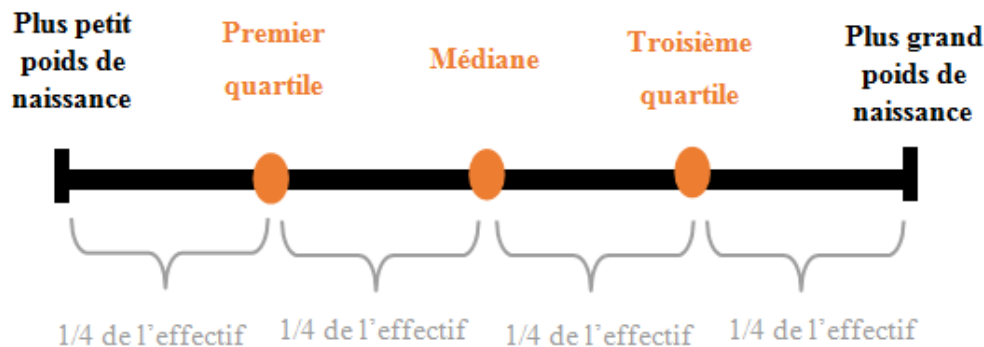


Figure 2 : Définition des quartiles de poids de naissance.

Un codage a été défini pour chaque paramètre (Tableau 9) :

- Poids de naissance : au sein de chaque race, ils ont été divisés en quatre catégories créées à partir des quartiles. Le 1^{er} quartile représente les chiots à petit poids de naissance.
- Taille de la portée : les données ont été divisées en utilisant les quartiles par race. Dans un second temps, trois catégories ont été formées : les portées de petite taille ([Min-q1]), de taille moyenne ([q1-q3]) et de grande taille ([q3-Max]).
- Parité de la mère : 6 catégories ont été construites : 0, 1, 2, 3, 4 et >5. A partir de la parité 5, les parités ont été regroupées pour des raisons statistiques (pour obtenir un effectif suffisant malgré le faible nombre de mères de parité supérieure ou égale à 5).
- Age de la mère : ce paramètre a été catégorisé par tranches d'âge d'un an.
- Hétérogénéité des PN au sein d'une même portée (CV) : 3 catégories ont été créées de la même façon que pour la taille de portée.
- Présence d'un mort-né dans la portée : variable binaire (présence ou absence).
- Sexe : mâle ou femelle.
- Déroulement de la mise bas : par manque de précision, une variable binaire sur la réalisation d'une césarienne a été choisie (Oui/Non).
- Croissance 0-2 jours : les données ont été divisées en utilisant les quartiles par race.

Tableau 9 : Description des catégories utilisées pour l'étude de chaque paramètre

Paramètres	Nombre de catégories	Catégories								
Poids de naissance	4	[Min-q1[[q1- q2[[q2-q3[[q3 – Max]					
Taille de portée	3	Petite [Min-q1[Moyenne [q1- q3[Grande [q3–Max]				
Hétérogénéité de PN dans la portée	3	Faible [Min-q1[Moyenne [q1- q3[Grande [q3 – Max]				
Parité	6	0	1	2	3	4	≥ 5			
Age de la mère	11	[1-2[[2-3[[3-4[[4-5[[5-6[[6-7[[7-8[[8-9[[9-10[
Mort-né dans la portée	2	Présence				Absence				
Sexe du chiot	2	Mâle				Femelle				
Césarienne	2	Oui				Non				
Croissance 0-2j	4	[Min-q1[[q1- q2[[q2-q3[[q3 – Max]					

C. Analyse des données

1. Modélisation de la mortalité

L'analyse et la description des données ont été réalisées sous Excel (graphiques et tableaux croisés dynamiques). Les tests statistiques univariés ont été réalisés à l'aide du complément Excel Tanagra. La modélisation de la mortalité par période chez le chiot a, quant à elle, été réalisée avec le logiciel R (version 3.4.2).

a. Type de modèle utilisé

Afin d'évaluer l'influence du poids de naissance sur la mortalité des chiots en tenant compte d'autres facteurs, des modèles mixtes ont été réalisés. Ce type de modèle comporte à la fois des facteurs fixes et des facteurs dits aléatoires. Dans notre cas, ces derniers permettent de prendre en compte la variabilité de la mortalité néonatale d'un élevage à l'autre et d'une femelle à l'autre. Le modèle tient compte du fait que les chiots issus d'un même élevage et d'une même femelle sont potentiellement plus proches entre eux que des chiots provenant d'autres élevages ou nés d'une autre mère. Les performances du modèle ont été vérifiées à l'aide d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) via l'aire sous la courbe (AUC) et le taux d'erreur de classement qui doit être le plus faible possible.

b. Choix des variables

➤ Modèle de départ

Initialement nous souhaitons inclure de nombreux paramètres dans notre modèle (figure 3). Une sélection a dû être réalisée (voir plus loin).

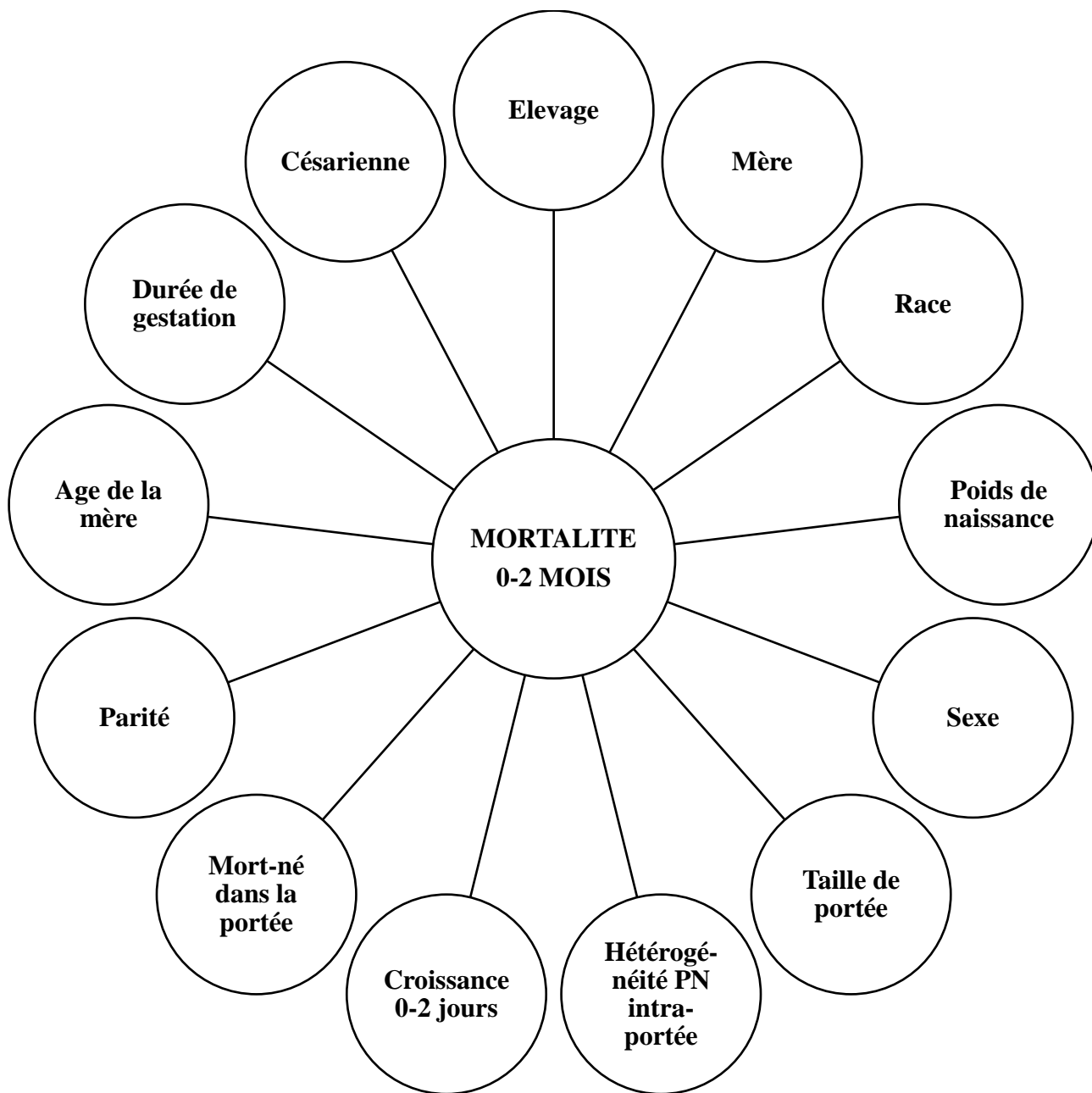


Figure 3 : Facteurs enregistrés pour l'étude de la mortalité entre 0-2 mois et initialement prévus dans le modèle

➤ Données manquantes, colinéarité et imprécisions

Lorsque les données manquantes sont présentes en trop grand nombre dans le jeu de données, le modèle peut être déstabilisé et ne plus pouvoir converger. Il a donc été décidé de retirer les paramètres pour lesquels il y avait plus de 15% de données manquantes (Tableau 10).

Il faut noter que le paramètre « type de mise-bas » est le moins renseigné mais aussi qu'il était imprécis. En effet, en cas de césarienne, nous ne savions pas si cette dernière avait été programmée ou non, ce qui cliniquement ne signifie pas la même chose.

La durée de gestation était aussi un paramètre pour lequel nous avons beaucoup de données manquantes (la date de la première saillie étant souvent non renseignée). De plus, la date de première saillie par rapport aux chaleurs ou à l'ovulation est très variable selon la conduite d'élevage. Ainsi le grand nombre de données manquantes associé à l'imprécision de ce paramètre ont entraîné son retrait de l'analyse.

Le type de modélisation choisi implique de ne pas inclure des variables colinéaires (trop liées entre elles). La colinéarité entre les variables génère un modèle de mauvaise qualité voire qui ne converge pas. Nous avons mis en évidence à l'aide d'un test statistique de Kruskal-Wallis, que la parité et l'âge de la mère étaient corrélés ($p < 0,001$), ce qui aurait dû entraîner le retrait d'un des deux paramètres. Cependant, nous avons trop de données manquantes pour ces deux paramètres ($>15\%$), ce qui a entraîné la suppression des deux paramètres du modèle.

Tableau 10 : Nombre et pourcentage de données manquantes par paramètre.

Paramètres	Effectif manquant	Pourcentage
Race	0	0,0%
Elevage	108	1,6%
Mère	405	6,0 %
Poids de naissance	0	0,0%
Sexe	68	1,0%
Hétérogénéité de PN	94	1,4%
Croissance 0-2 jours	917	13,5%
Taille de portée	957	14,1%
Mort-né dans la portée	958	14,1%
Age de la mère	1141	16,9%
Parité	2745	40,5%
Croissance 2-21 jours	2871	42,4%
Durée de gestation	3063	45,2%
Type de mise-bas	3958	58,5%

Les causes de mortalité et la physiologie du chiot évoluent au cours des deux premiers mois de vie. Ainsi, nous avons décidé d'étudier la mortalité sur trois périodes successives :

- **0-2 jours** ou période néonatale précoce au cours de laquelle se fait la prise colostrale. La croissance du chiot au cours de ses deux premiers jours de vie est un bon reflet de la prise colostrale (Mila et al., 2015).
- **2-21 jours** ou période néonatale tardive
- **21 -56 jours** ou période pédiatrique précoce.

➤ **Modèles finaux**

La figure 4 présente les paramètres finalement introduits dans les modèles.

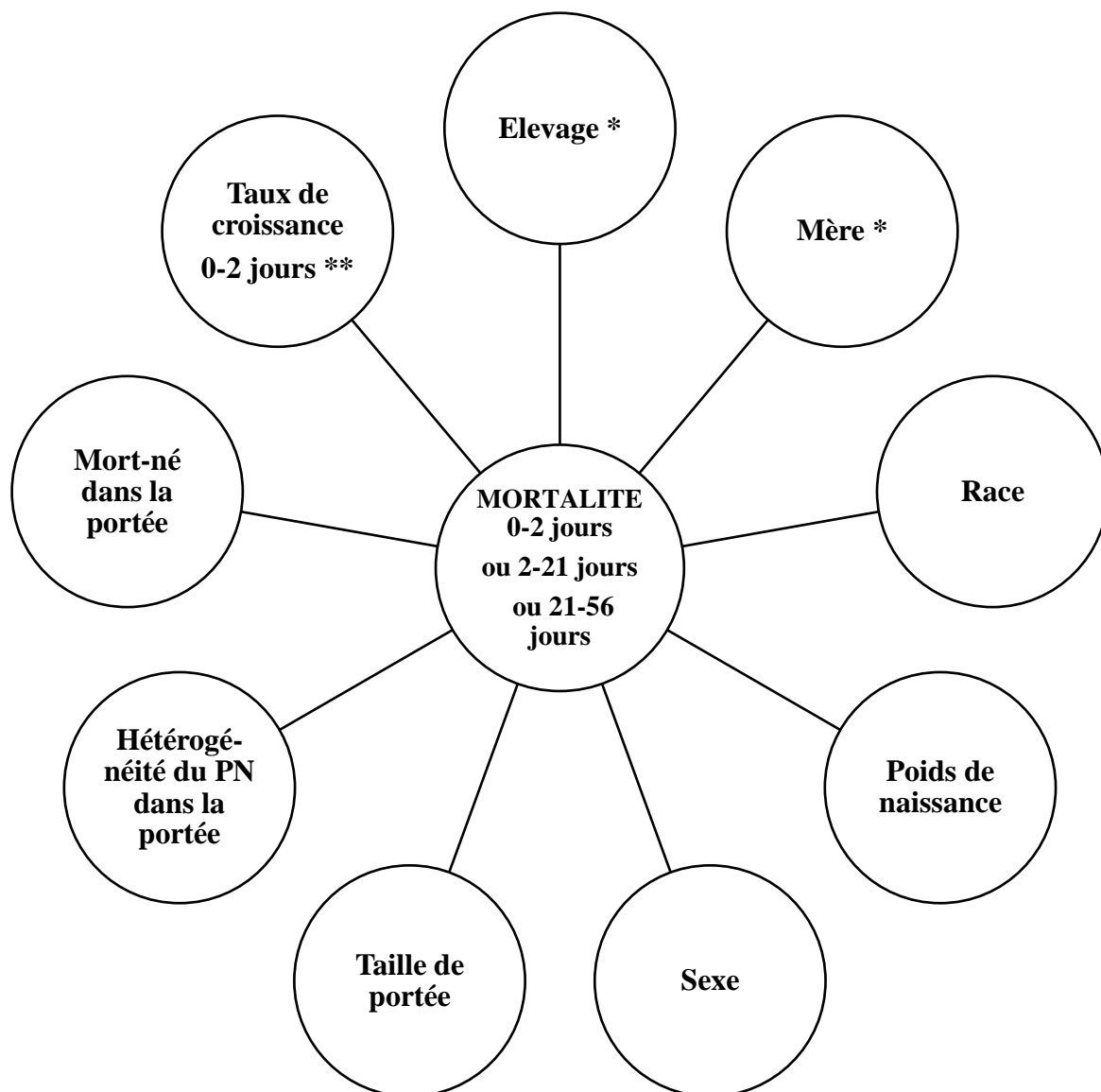


Figure 4 : Paramètres retenus pour l'étude des facteurs influençant la mortalité des chiots entre 0 et 2 mois.

* : Variables intégrées comme effet aléatoire dans le modèle.

** : Variable utilisée uniquement pour l'étude de la mortalité sur les périodes 2-21 jours et 21-56 jours.

2. Effect size

Afin d'affiner encore les résultats obtenus et d'apprécier leur utilité clinique, nous avons calculé la taille d'effet ou « effect size » pour chaque modèle.

En effet, un résultat statistiquement significatif n'indique pas nécessairement une importance au niveau pratique. Par exemple, une différence entre deux groupes (un effet) peut être statistiquement significative mais se révéler négligeable dans la pratique, notamment lorsque la taille de l'échantillon est grande.

Pour le calculer, nous avons utilisé la formule de comparaison de deux pourcentages, présentée par Cohen (1988). Le tableau 11 présente les différents seuils utilisés pour estimer l'effet clinique du (ou des) paramètre(s).

Tableau 11 : *Seuils utilisés pour estimer l'effet clinique d'un paramètre (Cohen, 1988).*

Valeur de l'ES*	Effet clinique
0,2	Faible
0,5	Moyen
0,8	Important

* *ES : Effect Size (ou taille d'effet)*

3. Détermination des seuils critiques de poids de naissance

Pour finir, les valeurs seuils optimales de poids de naissance pour chaque race ont été recherchées à l'aide des courbes ROC. Ce type d'analyse est habituellement utilisé en épidémiologie clinique pour quantifier, avec précision, comment des tests diagnostiques peuvent discriminer les sujets atteints des sujets sains.

Dans notre cas, il s'agissait de déterminer si le poids de naissance permettait de discriminer les chiots qui mouraient avant la fin de la période considérée de ceux qui restaient vivants. Pour le vérifier, les aires sous les courbes ROC ont été calculées pour chaque race. Seules les courbes ROC dont l'AUC était supérieure à 0,70 et dont l'intervalle de confiance ne comprenait pas 0,50 ont ensuite été exploitées afin de définir un valeur seuil de poids de naissance. Ce dernier a été identifié comme celui qui correspondait au maximum de l'indice de Youden ($Se + Sp - 1$) (Delacour et al., 2005).

II. Résultats

A. Description générale de la population

1. Chiots inclus dans l'étude

Les données concernant 11 016 chiots ont été recueillies. Parmi ceux-ci, 6,9% provenaient de pays étrangers (n=760 chiots). Le processus de sélection du jeu de données final est présenté dans la figure 5. Après l'application des 5 facteurs d'exclusion, la base de données finale comporte 6772 chiots (soit 61,5% de l'ensemble) issus d'élevages français, nés vivants et pour lesquels le poids de naissance et le statut à l'âge de 2 mois (mort ou vivant) étaient renseignés.

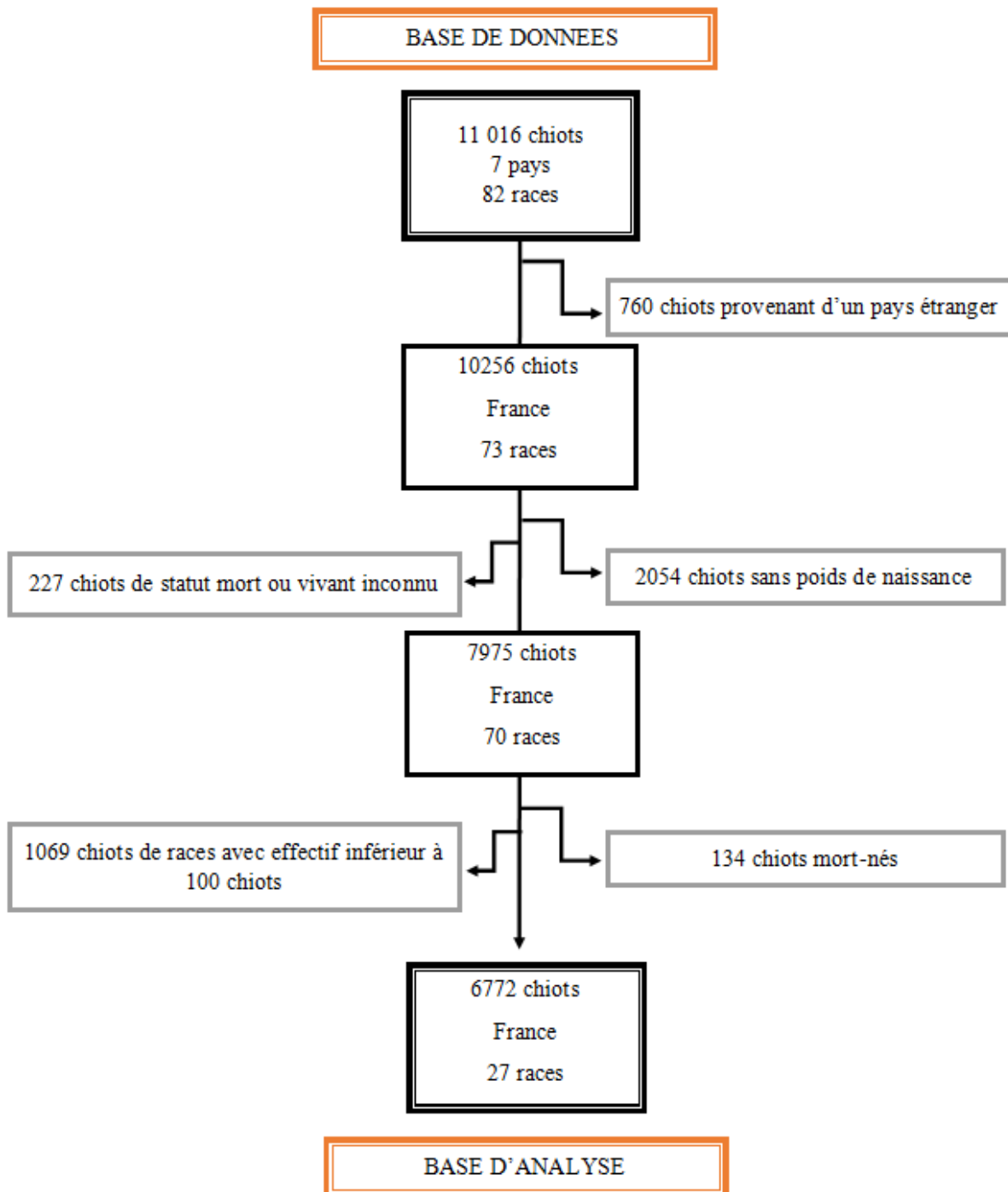


Figure 5 : Etapes de sélection de la population choisie pour l'étude.

2. Elevages ayant participé à l'étude.

L'élevage d'origine est connu pour 1204 portées (comprenant 6664 chiots), c'est-à-dire dans 98,5 % des cas, avec un total de 75 élevages. Le nombre de chiots enregistrés par élevage varie de 1 à 1646 chiots, avec une médiane à 15 chiots par élevage, avec un intervalle interquartile de 34 chiots. Il faut noter que 69% des chiots de notre jeu de données sont issus de seulement 4 élevages (Figure 6). Le nombre d'élevages par race va de seulement 1 pour le Bichon frisé et le Rottweiler à 9 élevages pour le Berger australien (Figure 7).

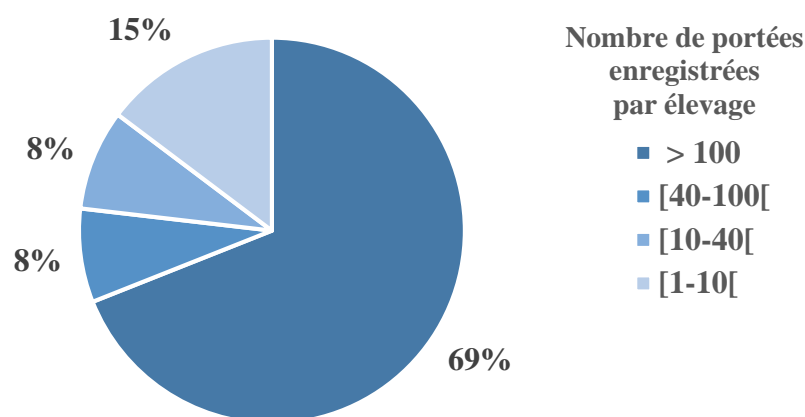


Figure 6 : Nombre de portées enregistrées par élevage. (75 élevages, n=1204 portées)

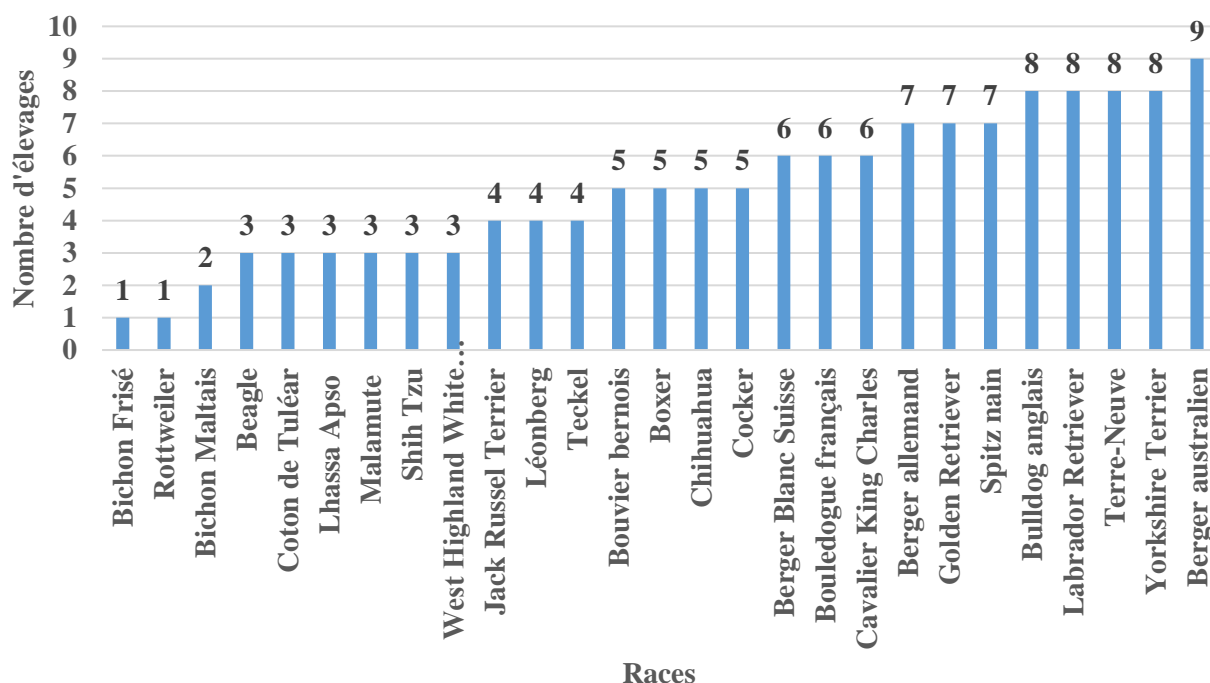


Figure 7 : Nombre d'élevages par race.

Le chiffre indique pour chaque race, le nombre d'élevages d'où proviennent les chiots.

3. Races représentées

Les 6772 chiots appartiennent à 27 races différentes : 11,1% (n=755 chiots) sont de format géant, 42,8% (n=2898 chiots) de grand format, 17,0% (n=1968 chiots) de format moyen et 29,1% (n=1968 chiots) de petit format. Le nombre de chiots par race est présenté dans la figure 8 et le nombre de portées par race dans la figure 9. Les chiens de petit (S) et grand formats (L) sont les plus représentés dans notre échantillon (Figure 10).

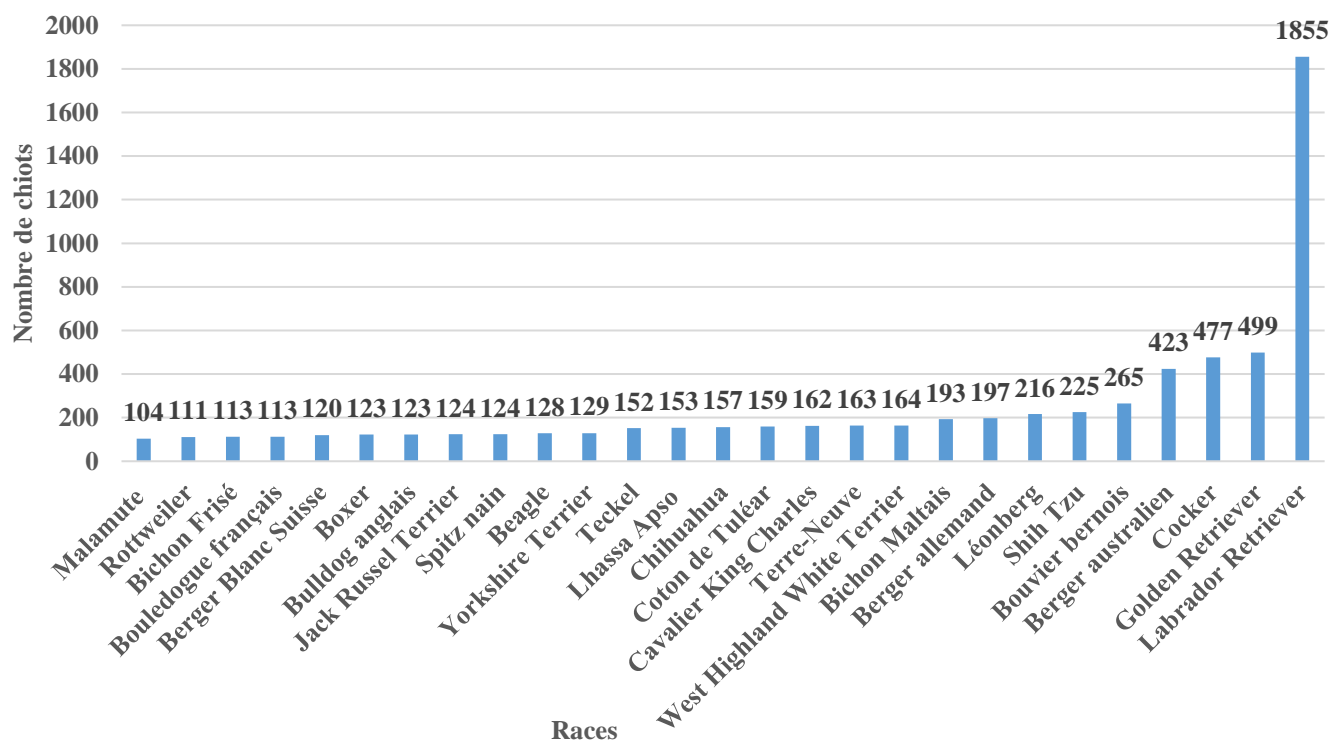


Figure 8 : Nombre de chiots par race représentée dans la base de données. (n=6772)

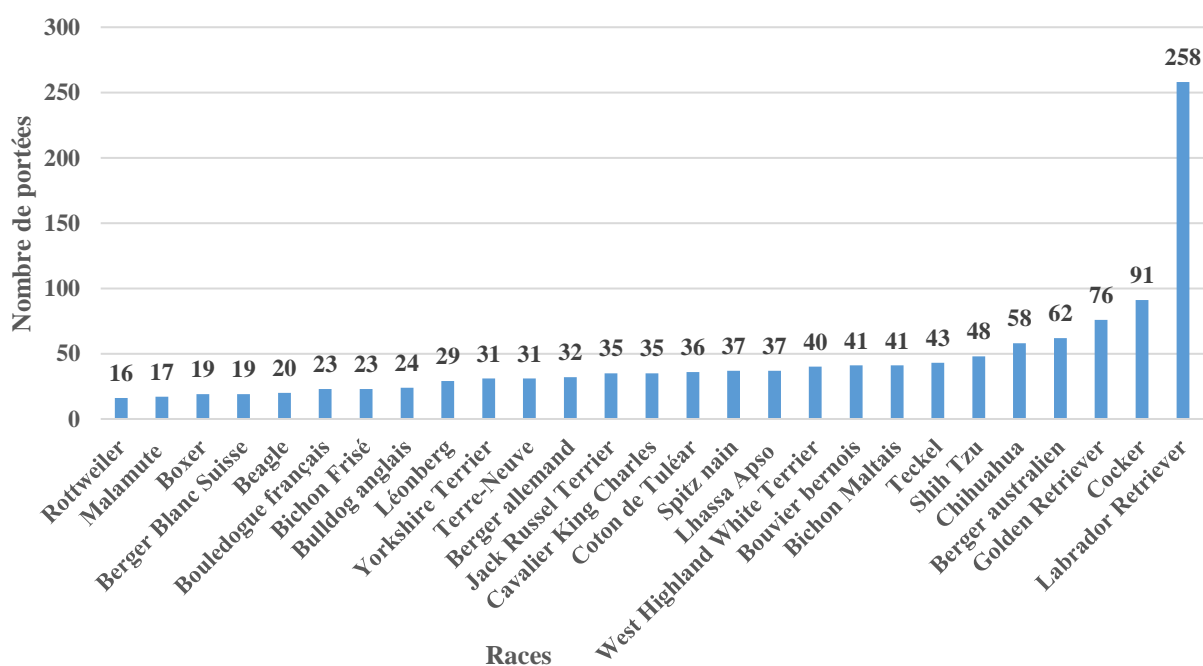


Figure 9 : Nombre de portées par race représentée dans la base de données. (n=1222)

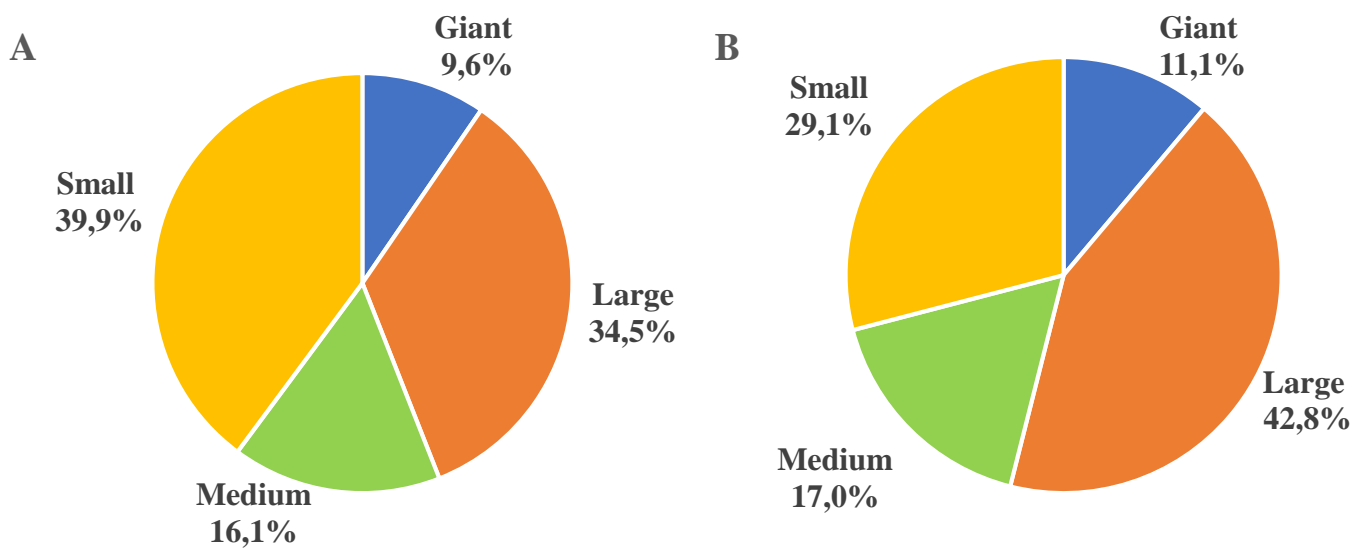


Figure 10 : Distribution par format racial : A) des portées (n=1222) ; B) des chiots (n=6772)

4. Paramètres intrinsèques au chiot

a. Sexe

Le sexe était inconnu pour 68 chiots (soit 1% des chiots). Le reste de l'échantillon était constitué de 3358 mâles et 3346 femelles, soit un sex ratio (nombre de mâles sur nombre de femelles) de 1,00. La figure 11 présente la variabilité du sex ratio en fonction de la race.

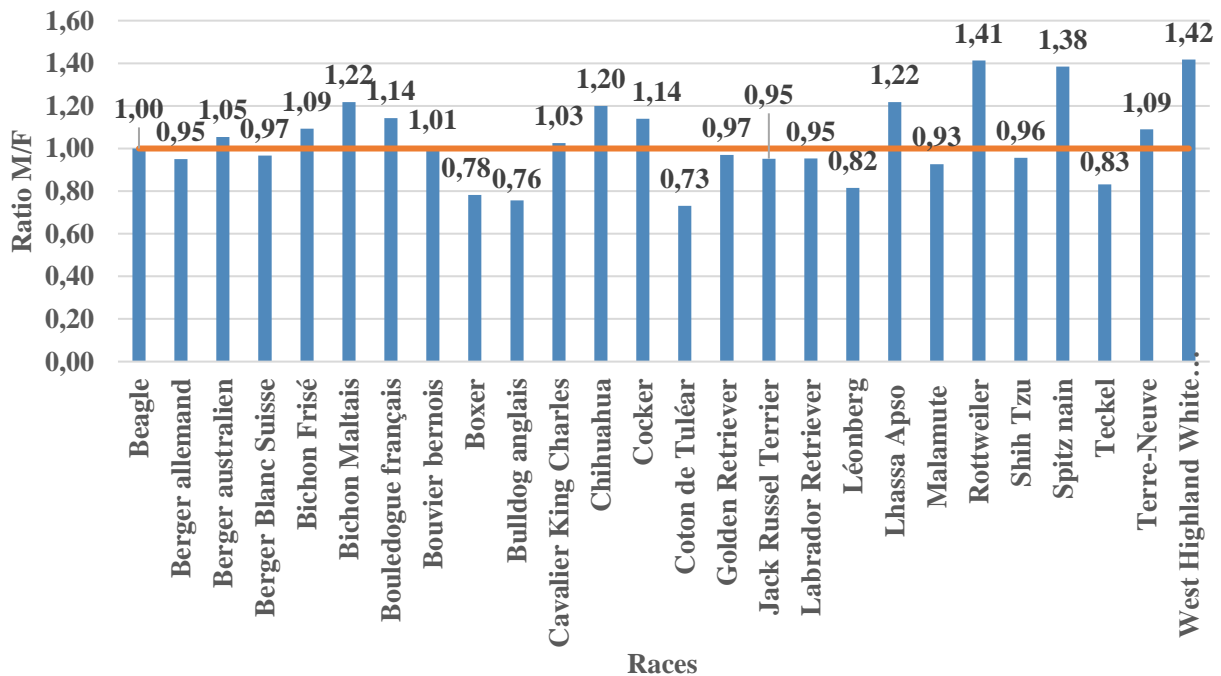


Figure 11 : Ratio mâles/femelles par race (n=6704 chiots)

Les effectifs de chiots et de portées par race sont indiqués dans les figures 8 et 9.

b. Poids de naissance

Les poids de naissance variaient entre 36 et 940g toutes races confondues. La figure 12 met en évidence une distribution bimodale des poids de naissance. Le premier pic correspond aux poids de naissances des chiots de petit format (S), et le second aux chiots de grand format (L). Concernant les chiots de formats moyen (M) et Géant (G), nous avons vu dans la figure 10 qu'il y avait moins de portées de races appartenant à ces formats comparés aux formats S et L. En effet il n'y a que 755 chiots de format G et 1151 de format M contre respectivement 2898 et 1968 pour les formats L et S. Ceci pourrait expliquer le fait que les pics représentant ces chiots soient moins visibles sur la figure 12. Ce manque de visibilité pourrait également être dû à une plus grande dispersion des poids de naissance au sein de ces deux formats.

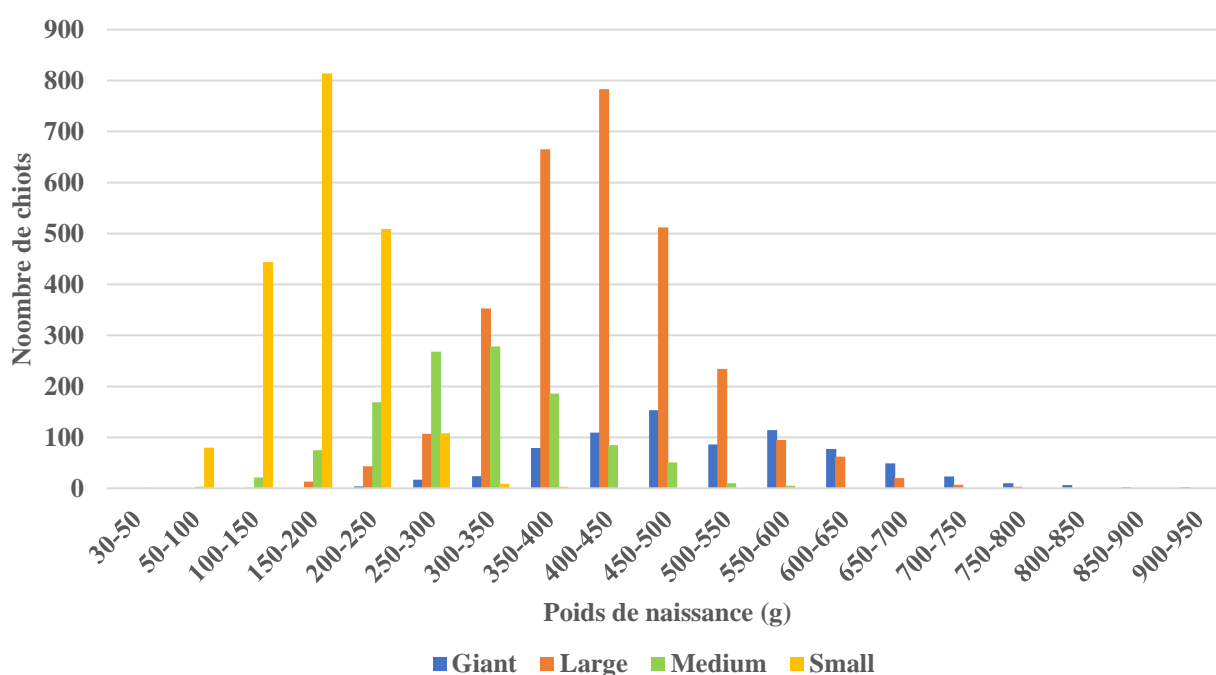


Figure 12 : Distribution des poids de naissance des chiots selon leur format racial. (n=6772)

c. Croissance 0-2 jours

Le taux de croissance sur les deux premiers jours de vie a pu être calculé pour 5855 chiots (soit 86,5% des chiots). Les données manquantes sont dues à l'absence d'un poids à J2, soit parce qu'il n'a pas été renseigné par l'éleveur, soit parce que le chiot est mort avant J2.

Le taux de croissance se situe entre -37,5% et 92%, il est positif pour 77,1 % des chiots, la médiane étant de 5,8% (interquartile de [-2,8 % ; 14,8%]) (Figure 13). De plus, 15,8 % des chiots avaient un taux de croissance inférieur à -4% qui correspond au seuil pathologique en dessous duquel les chiots présentent une augmentation du risque de mortalité néonatale (Mila et al, 2015).

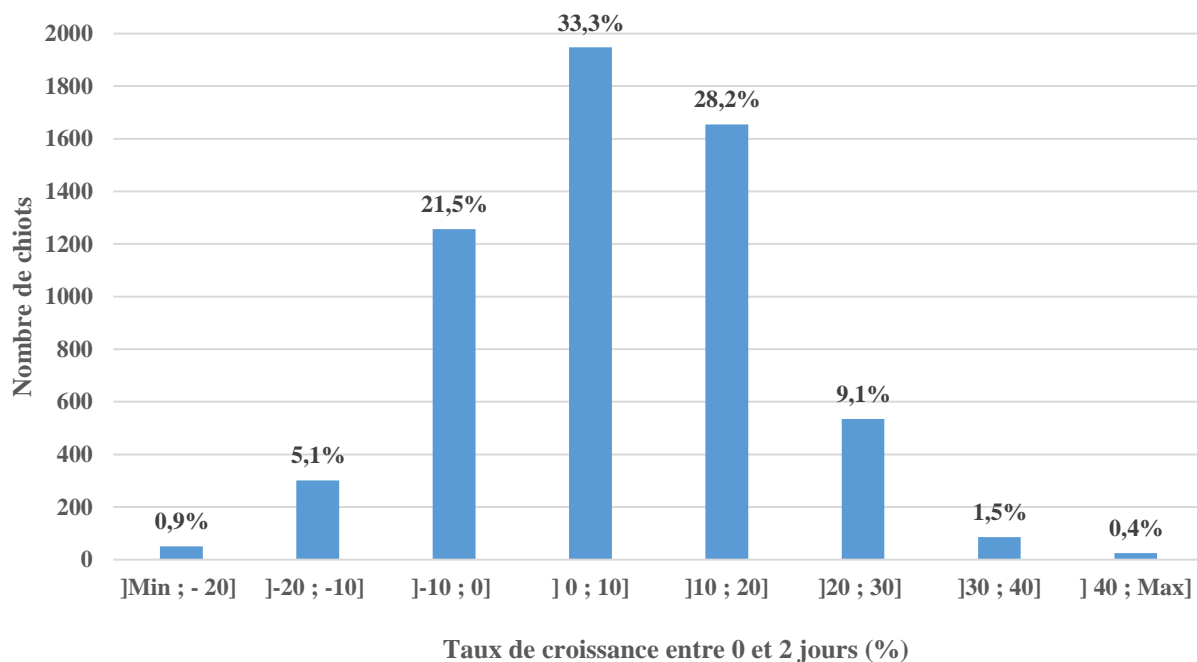


Figure 13 : Distribution des taux de croissance 0-2 jours dans l'échantillon. (n=5855)
Le pourcentage de l'effectif total est représenté au-dessus de chaque barre.

5. Paramètres concernant la portée

a. Taille de portée

La taille de portée globale (en incluant les mort-nés) était disponible pour 5815 chiots (soit 85,9% des chiots) et 1020 portées (soit 83,4% des portées), elle se répartit entre 1 et 15 chiots (Figure 14).

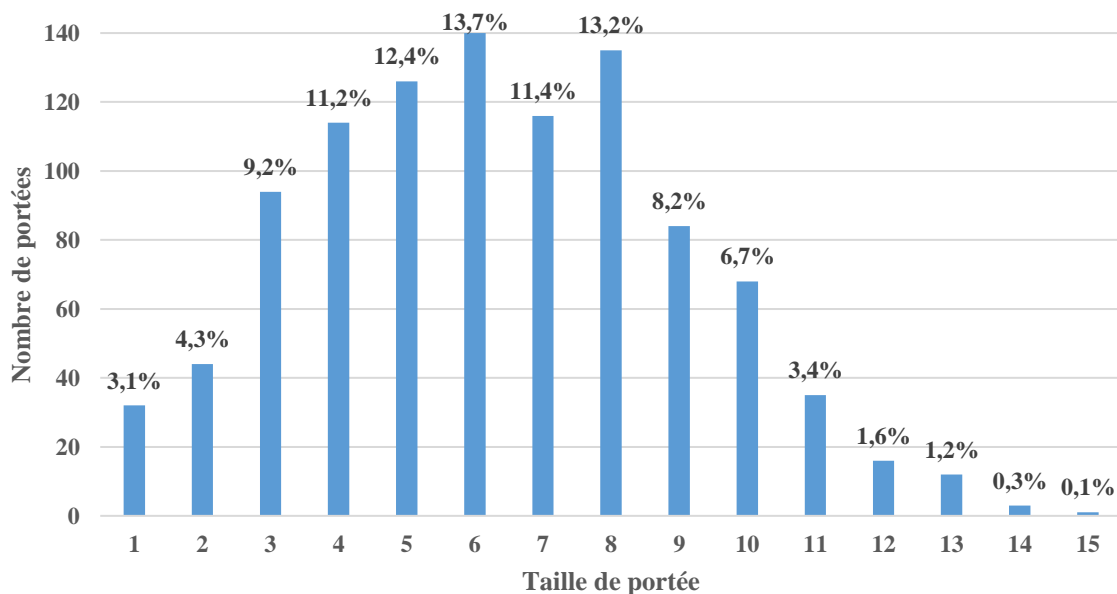


Figure 14 : Répartition de la taille de portée (nombre de chiots nés totaux) dans la population générale. (n=1020 portées)

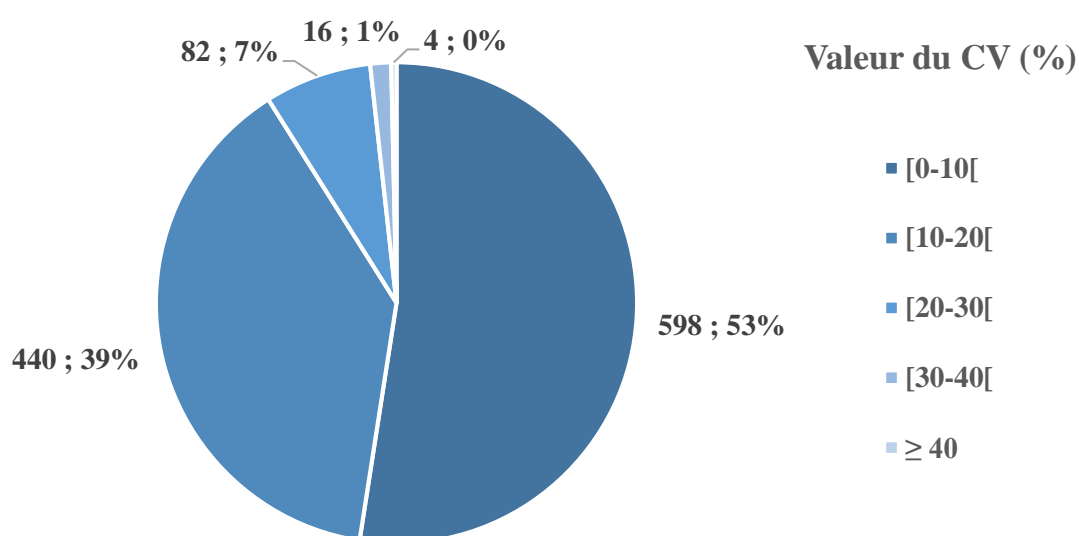
Le pourcentage de l'effectif total est indiqué au-dessus de chaque barre correspondant à une taille de portée.

b. Hétérogénéité des poids de naissance au sein d'une même portée

L'hétérogénéité des poids de naissance est représentée par le coefficient de variation du poids de naissance intra-portée (CV). Il a pu être calculé pour 1140 portées (soit 93,6%). La majorité des portées dont le CV n'est pas renseigné (73,1% ou 60 portées) sont en réalité des portées avec un seul chiot (seul chiot né vivant, portées à chiot unique, seul chiot dont le poids de naissance est renseigné).

Les valeurs du coefficient de variation des PN intra-portée vont de 0% à 63,2% avec une médiane de 9,7% (interquartile de 7,1%).

Seulement 4 portées ont un CV supérieur à 40%, et 20 un CV supérieur à 30% (Figure 15). La majorité des portées ont un CV entre 0 et 20 %, ce qui est plus faible que chez le porc où le CV est compris entre 15 et 21% (Milligan et al., 2002 ; Quesnel et al., 2008).



*Figure 15 : Distribution du coefficient de variation du poids de naissance intra-portée (n=1140)
Les chiffres associés à chaque secteur correspondent au nombre de portées et au pourcentage de portées par tranche de valeur du CV.*

c. Présence d'un chiot mort-né dans la portée

Sur notre échantillon, la taille totale de la portée (incluant les chiots mort-nés) était connue pour 1020 portées. Parmi elles, 290 portées (soit 28,4%) étaient composées d'au moins un chiot mort-né. Le pourcentage de portées comportant au moins un chiot mort-né est très variable d'une race à l'autre (Figure 16).

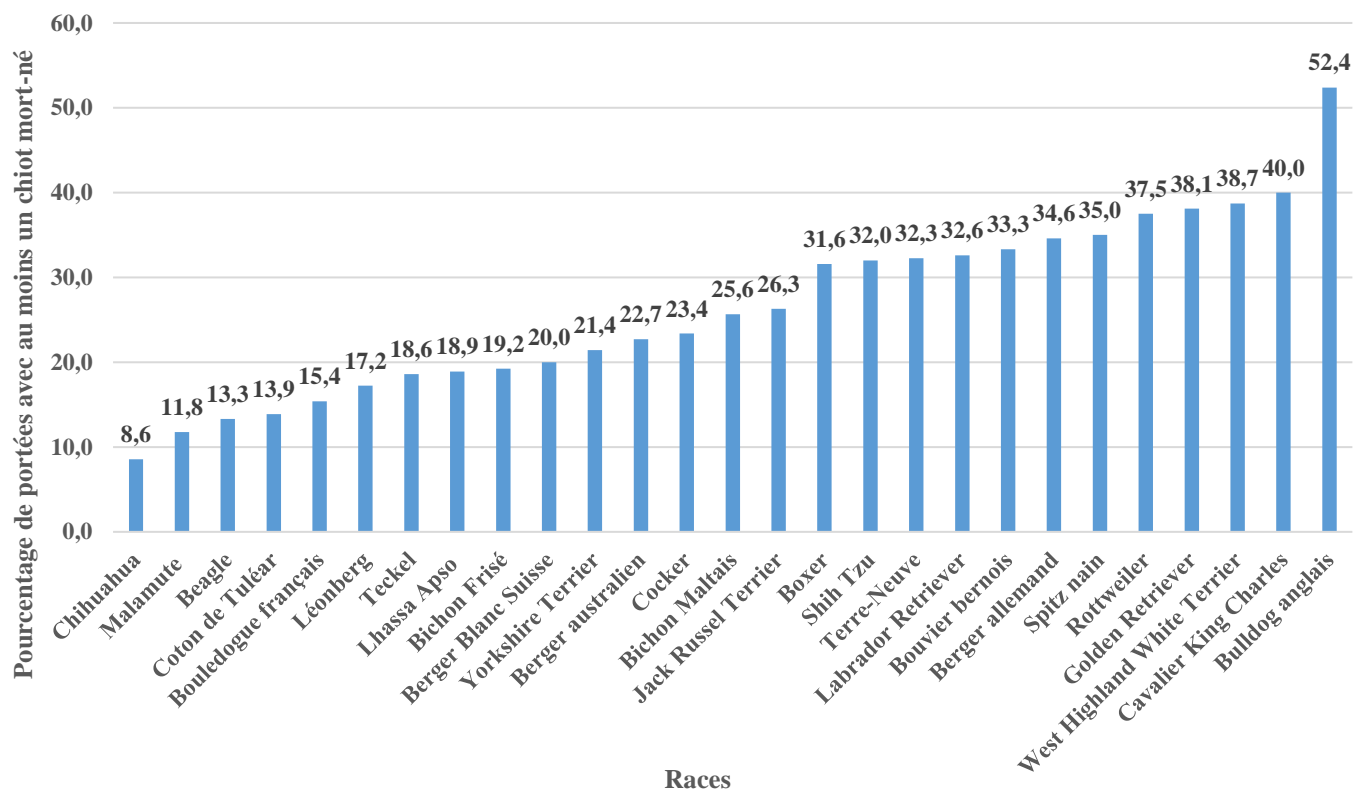


Figure 16 : Pourcentage de portées comportant au moins un chiot mort-né selon la race. (n=1020)

B. Description de la mortalité

Sur les 6772 chiots de la base (tous nés vivants), 709 sont morts entre 0 et 2 mois, ce qui représente un taux de mortalité néonatale et pédiatrique de 10,5%. Compte tenu des 6% de chiots mort-nés (429 chiots) dans cette base de données, le taux de mortalité globale est de 15,8%.

La majorité de la mortalité se situe entre 2 et 21 jours avec un taux de mortalité néonatale tardive de 5,9%, contre 3,2 % de mortalité néonatale précoce (0-2 jours) et seulement 1,5% de mortalité pédiatrique précoce (21-56 jours).

Plus de la moitié de la mortalité néonatale et pédiatrique (6,8% des chiots nés vivants) a lieu pendant la première semaine de vie (Figure 17).

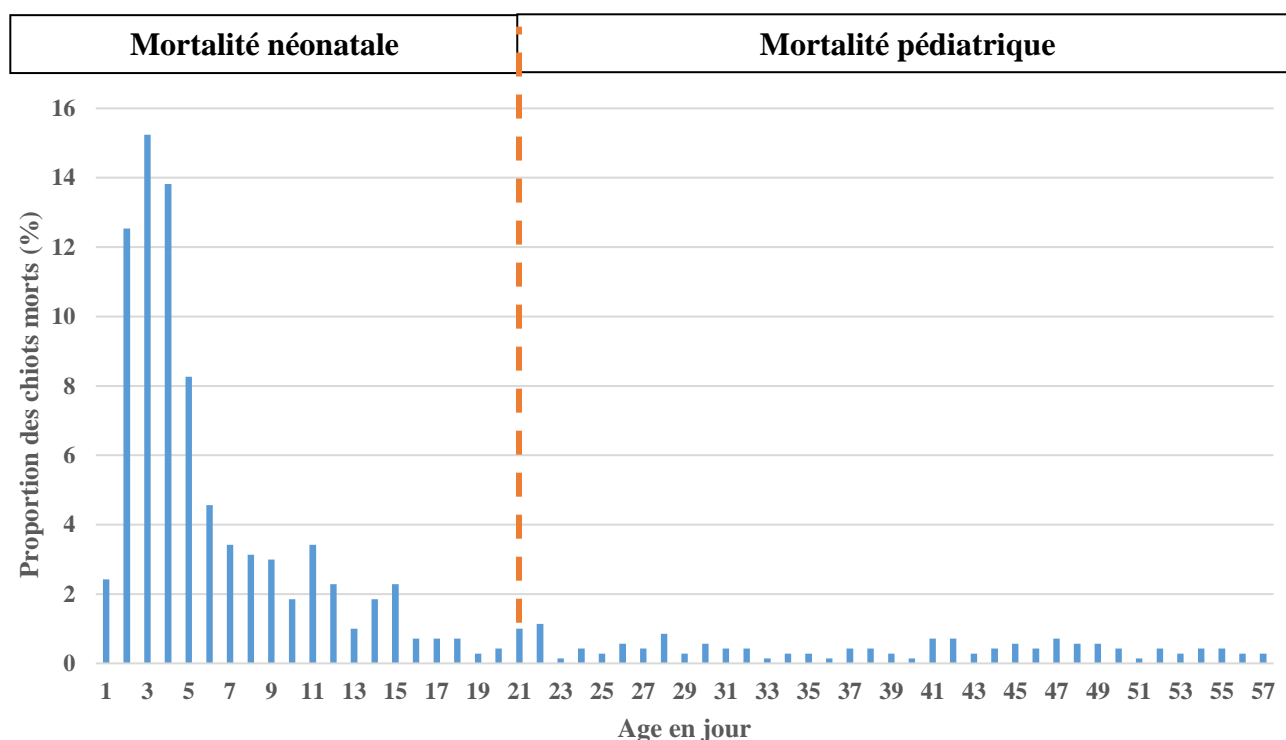


Figure 17 : Distribution des cas de mort en fonction de l'âge des chiots (n=702).

Nous allons voir ensuite que le taux de mortalité mais aussi les valeurs moyennes des différents facteurs sont très variables en fonction de la race, puis nous observerons les résultats des modèles obtenus sur la mortalité par période d'intérêt.

C. Variabilité selon la race

1. Sur le taux de mortalité

Le taux de mortalité entre 0 et 2 mois varie en fonction de la race (Figure 18), de même que la mortalité néonatale et pédiatrique (Tableau 12).

Afin de prendre en compte cet effet race dans notre modélisation de la mortalité des chiots, les différents paramètres corrélés à la race ont été catégorisés en fonction de cette dernière. Ainsi les valeurs des quartiles ont été calculés spécifiquement au sein de chaque race pour la taille de portée, le poids de naissance, le taux de croissance entre 0 et 2 jours et enfin, l'hétérogénéité des poids de naissance au sein de la portée.

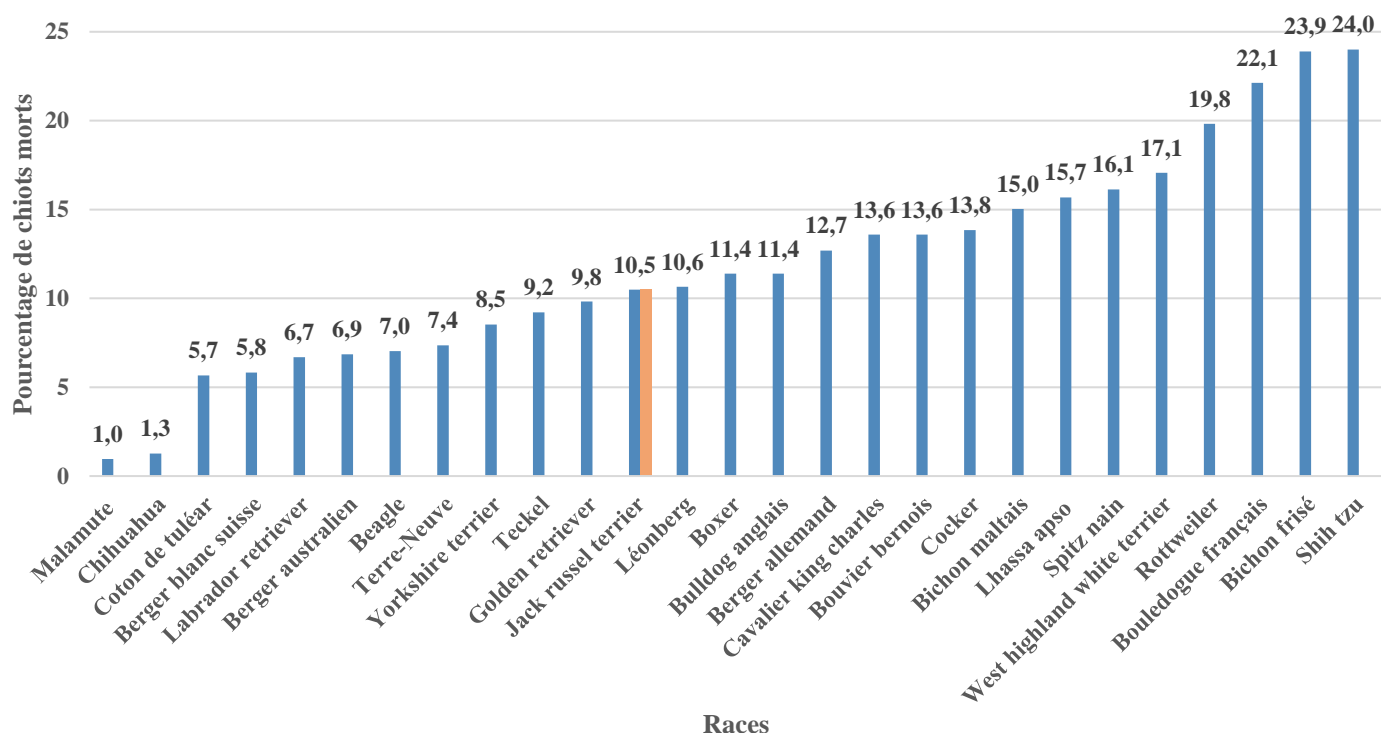


Figure 18 : Pourcentage de mortalité 0-2 mois par race (n=6772 chiots nés vivants)
La barre orange correspond au pourcentage de mortalité moyen pour sur l'ensemble de la population étudiée.

Tableau 12 : Taux de mortalité par période et par race.

Races	Taux de mortalité			
	0-2 jours	2-21 jours	21-56 jours	Global
Beagle	2,3	4,8	0,0	7,0
Berger allemand	4,1	6,3	2,8	12,7
Berger australien	2,8	2,9	1,0	6,9
Berger Blanc Suisse	3,3	2,6	0,0	5,8
Bichon Frisé	7,1	15,2	3,4	23,9
Bichon Maltais	2,1	10,6	3,0	15,0
Bouledogue français	7,1	8,6	9,4	23,9
Bouvier bernois	3,4	6,6	4,2	13,6
Boxer	3,3	6,7	1,8	11,4
Bulldog anglais	4,1	7,6	0,0	11,4
Cavalier King Charles	4,3	9,0	0,7	13,6
Chihuahua	0,6	0,6	0,0	1,3
Cocker	4,8	7,3	2,1	13,8
Coton de Tuléar	2,5	0,6	1,9	5,7
Golden Retriever	3,0	5,2	1,3	9,8
Jack Russel Terrier	7,3	2,6	0,9	10,5
Labrador Retriever	1,8	4,4	0,6	6,7
Léonberg	3,7	6,7	0,5	10,6
Lhasa Apso	5,2	7,6	3,0	15,7
Malamute	0,0	0,0	0,0	1,0
Rottweiler	6,3	13,5	1,1	19,8
Shih Tzu	3,6	16,1	6,0	24,0
Spitz nain	2,4	14,0	0,0	16,1
Teckel	2,0	5,4	2,1	9,2
Terre-Neuve	2,5	1,9	1,9	7,4
West Highland White Terrier	9,8	5,9	0,7	17,1
Yorkshire Terrier	3,1	7,4	0,8	8,5

2. Sur les facteurs liés au chiot

La figure 19 présente la variabilité du poids de naissance moyen des chiots en fonction de la race. On observe que le classement par format n'est pas satisfaisant puisque les poids de naissance moyens pour les races de format Grand (L) et Géant (G) sont alternés. C'est pour cette raison que les quartiles de poids de naissance ont été calculés par race. Il en est de même pour le taux de croissance entre 0 et 2 jours (Figure 20).

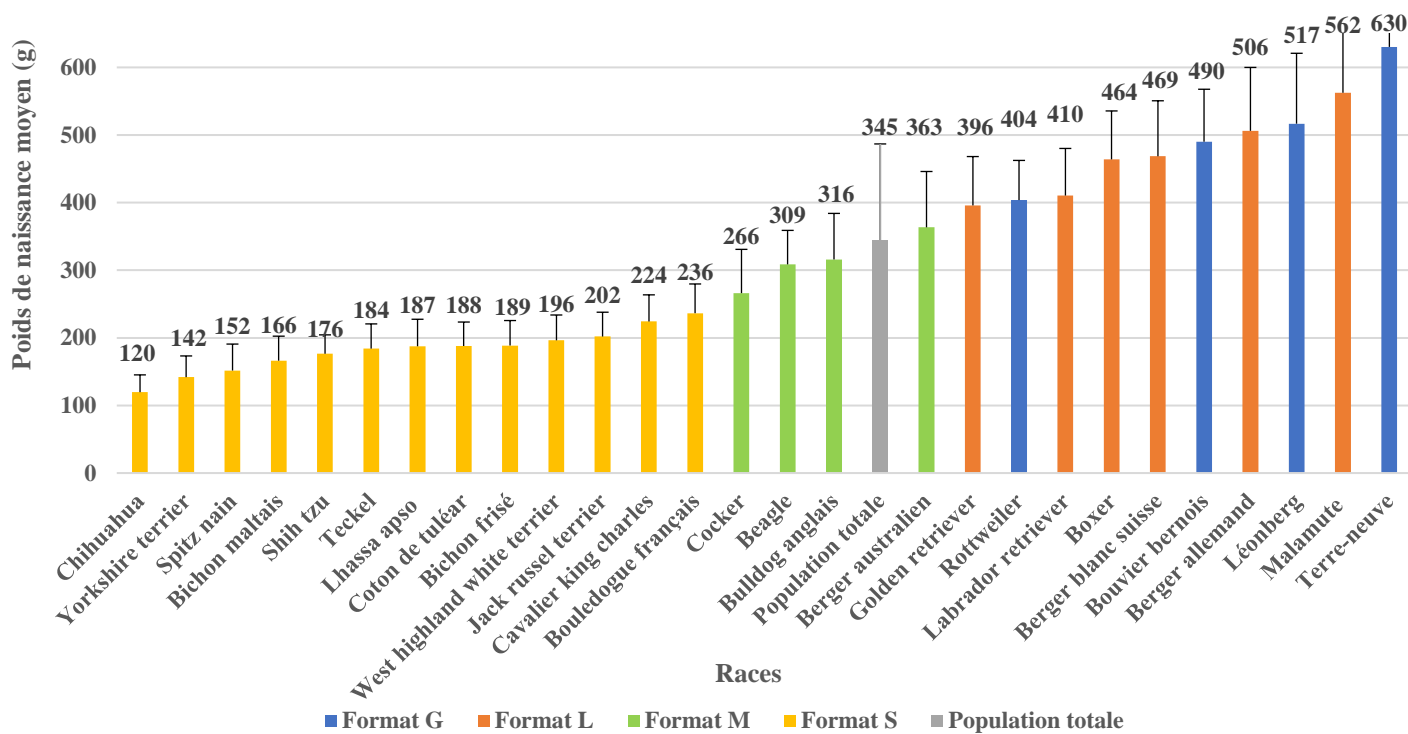


Figure 19 : Poids de naissance moyen par race selon le format racial. (n=6772)
 La barre d'erreur correspond à l'écart-type de la moyenne (valeur positive)
 Format G = Géant, Format L = Grand, Format M = moyen, Format S = Petit

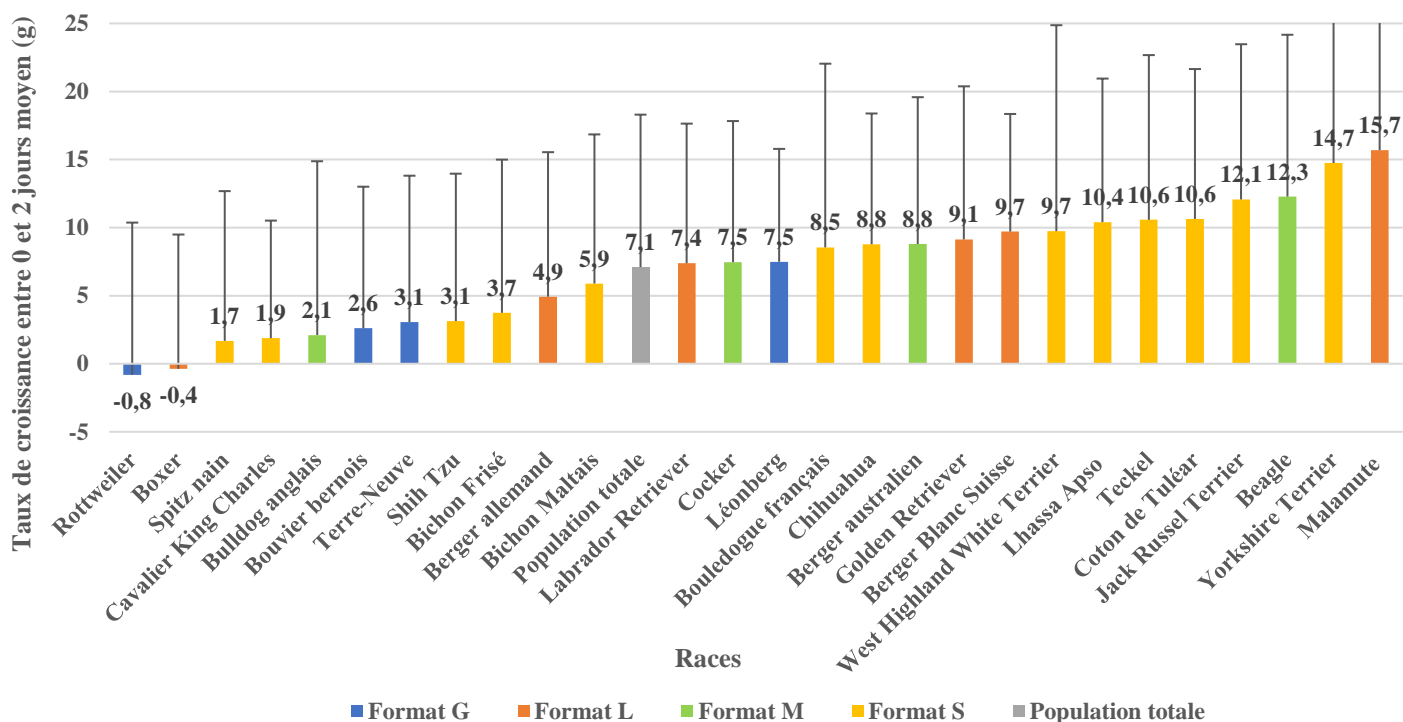


Figure 20 : Taux de croissance moyen entre 0 et 2 jours par race (n=5855)
 La barre d'erreur correspond à l'écart-type de la moyenne (valeur positive)
 Format G = Géant, Format L = Grand, Format M = moyen, Format S = Petit

3. Sur les facteurs liés à la portée

La taille de portée moyenne (chiots nés totaux) pour l'ensemble de la population était de $6,3 \pm 2,7$ chiots avec une forte variation en fonction de la race (figure 21). C'est pour cette raison que nous avons créé des catégories de taille de portée par race. Il en est de même pour l'hétérogénéité des poids de naissance au sein de la portée, même si la différence entre les races semble moins marquée (Figure 22).

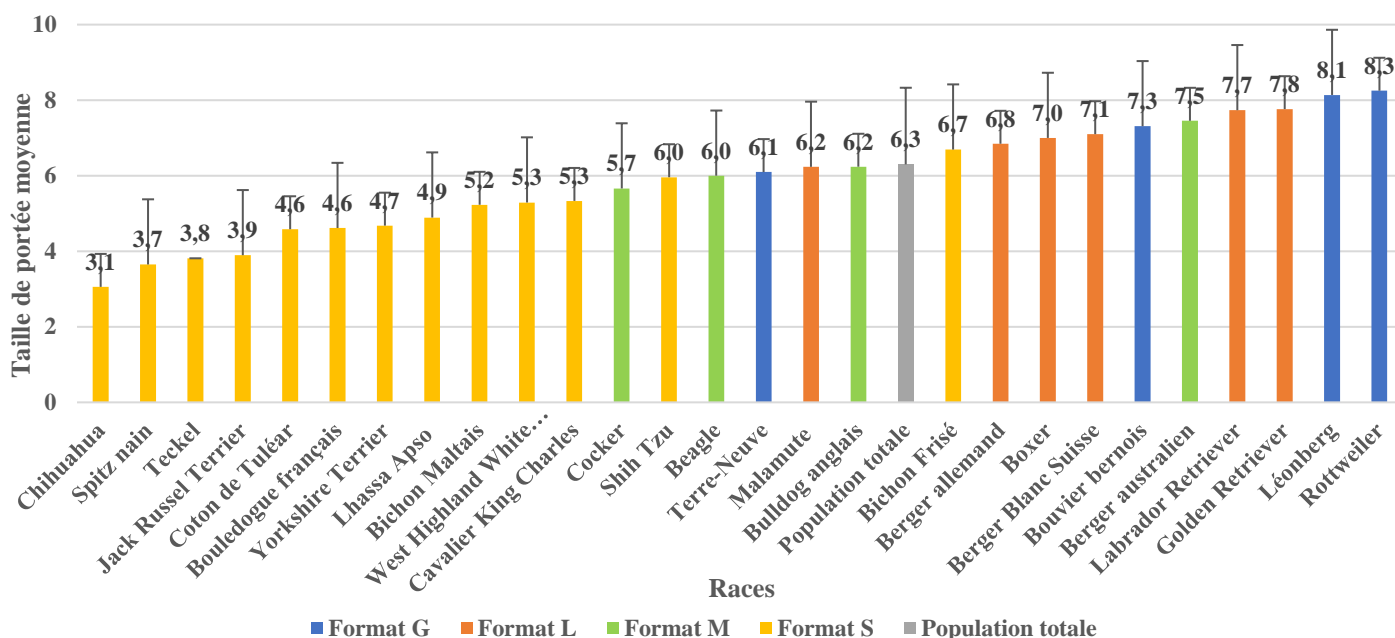


Figure 21 : Taille de portée moyenne (nombre de chiots nés totaux) par race (n=1020)

La barre d'erreur correspond à l'écart-type de la moyenne (valeur positive)

Format G = Géant, Format L = Grand, Format M = moyen, Format S = Petit

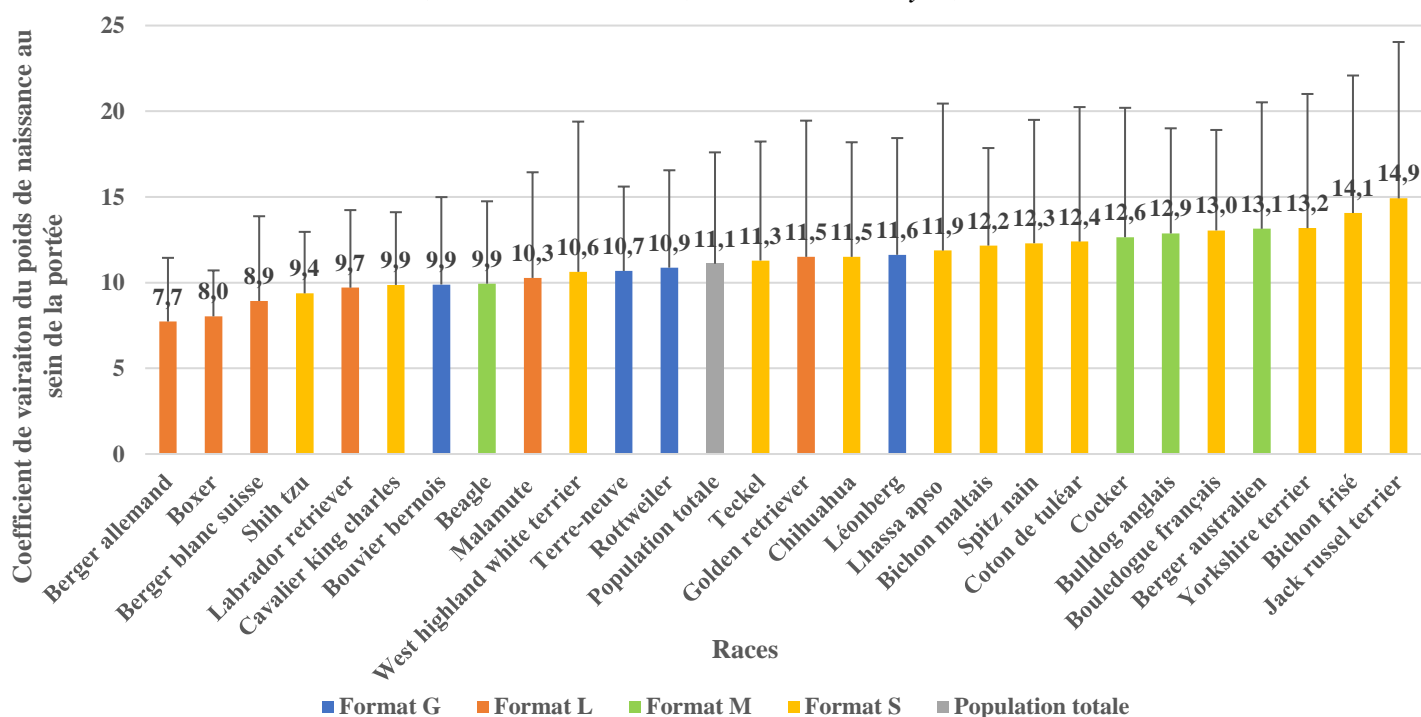


Figure 22 : Coefficient de variation du poids de naissance intra-portée moyen en fonction de la race

La barre d'erreur correspond à l'écart-type de la moyenne (valeur positive)

Format G = Géant, Format L = Grand, Format M = moyen, Format S = Petit

D. Analyse des facteurs de risque de mortalité néonatale précoce : 0-2 jours

Le but de cette étude était d'évaluer l'impact du petit poids de naissance sur le risque de mortalité néonatale précoce, en tenant compte des autres facteurs pouvant intervenir. Comme indiqué précédemment, seuls les paramètres jugés biologiquement pertinents et comportant moins de 15% de données manquantes ont été introduits dans le modèle. Le modèle complet comportait finalement en effets fixes : le poids de naissance, le sexe du chiot, la présence ou non d'un mort-né dans la portée, l'hétérogénéité de la du poids de naissance au sein de la portée et enfin la taille de la portée. L'élevage ainsi que la mère ont été ajoutés en effets aléatoires (figure 4).

Parmi tous ces paramètres, seuls deux ont révélé un effet significatif sur la mortalité néonatale précoce : le **poids de naissance** et **l'hétérogénéité de la portée** (p-value < 0,001 dans les deux cas).

Les valeurs de l'aire sous la courbe ROC (AUC = 0,79, intervalle de confiance : 0,72 – 0,85) ainsi que du taux d'erreur de classement de 16,7 % permettaient de valider le modèle.

Le poids de naissance a donc une influence importante sur la mortalité néonatale précoce. En effet, les chiots à PPN ont un taux de mortalité 0-2 jours 3,2 fois supérieur à celui des chiots du 2^{ème} quartile, et presque cinq fois plus élevé que celui des chiots dont le poids de naissance est supérieur à la médiane (Figure 23).

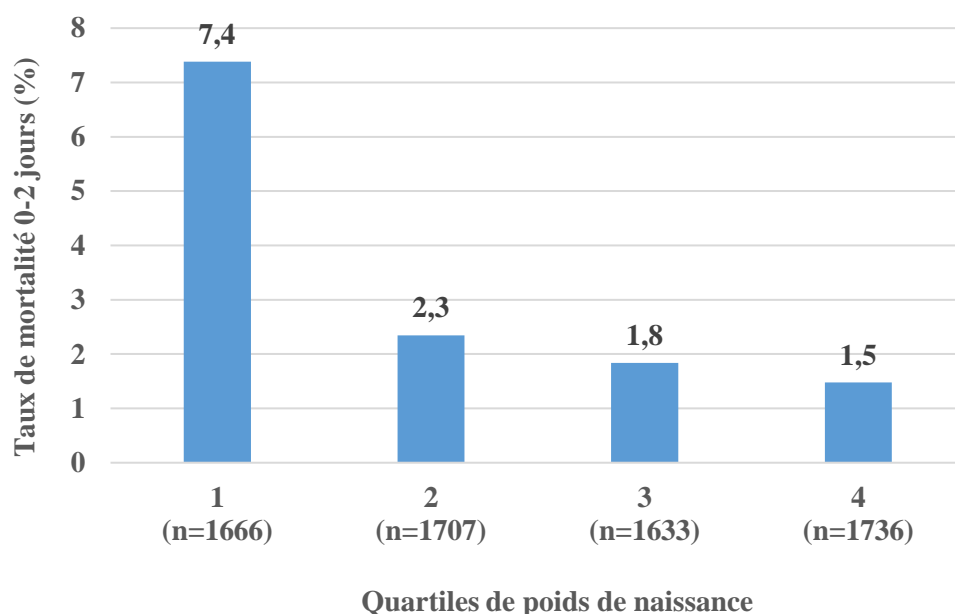


Figure 23 : Taux de mortalité 0-2 jours selon le poids de naissance des chiots. (n=6768)

Quartile 1 = chiots à petits poids de naissance (par race)

Quartile 4 = chiots à poids de naissance élevé (par race)

Quant à l'hétérogénéité du poids de naissance au sein de la portée, la figure 24 met en évidence une augmentation du taux de mortalité entre 0 et 2 jours avec l'hétérogénéité de la portée. Le pourcentage de mortalité est multiplié par 2 entre les portées moyennement et très hétérogènes en termes de poids de naissance.

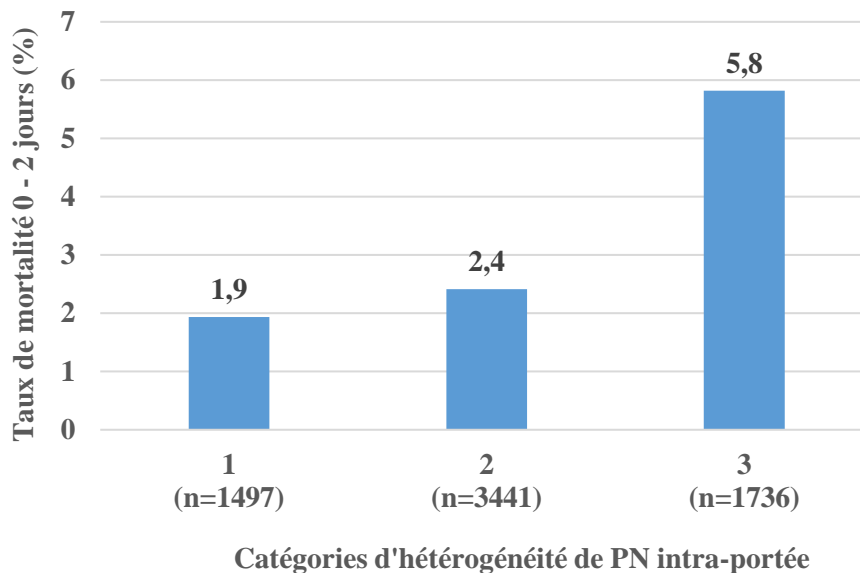


Figure 24 : Taux de mortalité entre 0 et 2 jours en fonction de l'hétérogénéité du poids de naissance au sein de la portée. (n=6674 chiots)

*Catégorie 1 = Portées à faible hétérogénéité de poids de naissance (par race)
 Catégorie 2 = Portées à hétérogénéité de poids de naissance moyenne (par race)
 Catégorie 3 = Portées à grande hétérogénéité de poids de naissance (par race)*

De plus, les variances des deux effets aléatoires étaient non nulles, mettant ainsi en évidence une **réelle variabilité de la mortalité en fonction de l'élevage et de la mère** (variances respectives = 0,68 et 1,03).

D'après les résultats du modèle, l'interaction entre le poids de naissance et l'hétérogénéité de la portée sur la mortalité à 0-2 jours n'était pas significative (p-value = 0,25). Cela signifie que l'influence du petit poids de naissance sur la mortalité 0-2 jours ne dépend pas de l'hétérogénéité du poids de naissance dans la portée. On voit sur la figure 26 que quelle que soit l'hétérogénéité du poids de naissance au sein de la portée, les chiots à petit poids de naissance ont toujours un taux de mortalité plus élevé que les chiots à poids de naissance plus important.

Cependant, la figure 25 met clairement en évidence un **effet additif du poids de naissance et de l'hétérogénéité du poids de naissance au sein de la portée** sur la mortalité des chiots avant l'âge de deux jours. Cela signifie que l'addition de ces deux facteurs entraîne une augmentation du risque de mortalité. Ici, la mortalité des chiots à petit poids de naissance passe de 4,1% à 10,3% entre les portées faiblement et fortement hétérogènes.

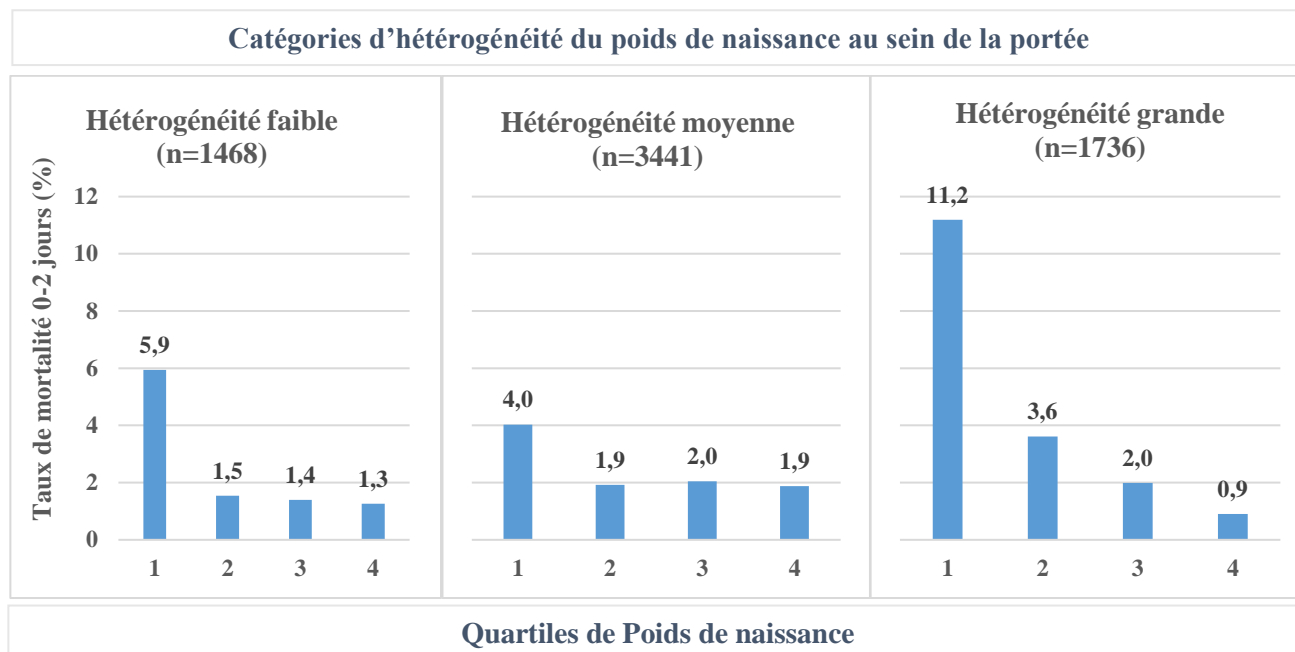


Figure 25 : Taux de mortalité 0-2 jours par quartile de poids de naissance en fonction de l'hétérogénéité du poids de naissance au sein de la portée. (n=6674 chiots)

Quartile 1 = chiots à petit poids de naissance (par race)

Quartile 4 = chiots à poids de naissance élevé (par race)

E. Analyse des facteurs de risque de mortalité néonatale tardive (entre 2 et 21 jours)

Sur cette période, les mêmes paramètres que précédemment ont été considérés en ajoutant le taux de croissance entre 0 et 2 jours.

Parmi tous ces paramètres, seuls deux ont révélé un effet significatif : **le poids de naissance** et le **taux de croissance 0-2 jours** (p-value < 0,001 dans les deux cas). Les valeurs de l'aire sous la courbe ROC (AUC = 0,87, IC : 0,82 – 0,91) ainsi que du taux d'erreur de classement (12,2%) permettaient de valider le modèle.

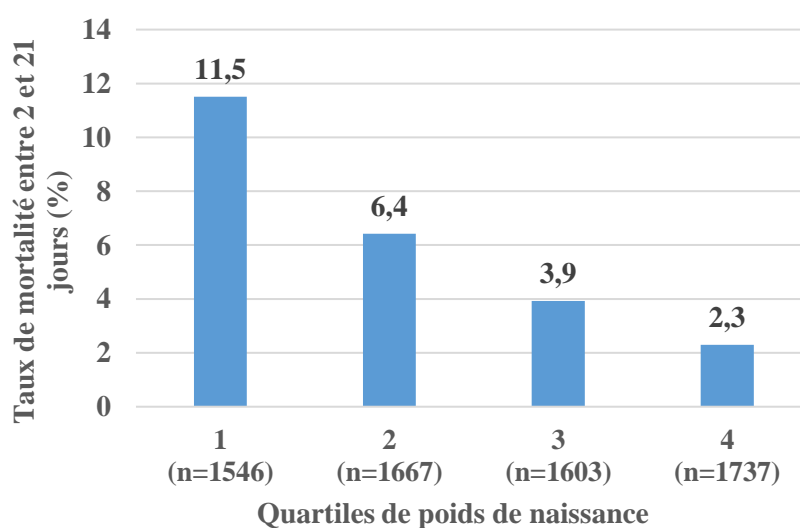


Figure 26 : Taux de mortalité 2-21 jours en fonction du poids de naissance des chiots. (n= 6553)

Quartile 1 = chiots à petit poids de naissance (par race)

Quartile 4 = chiots à poids de naissance élevé (par race)

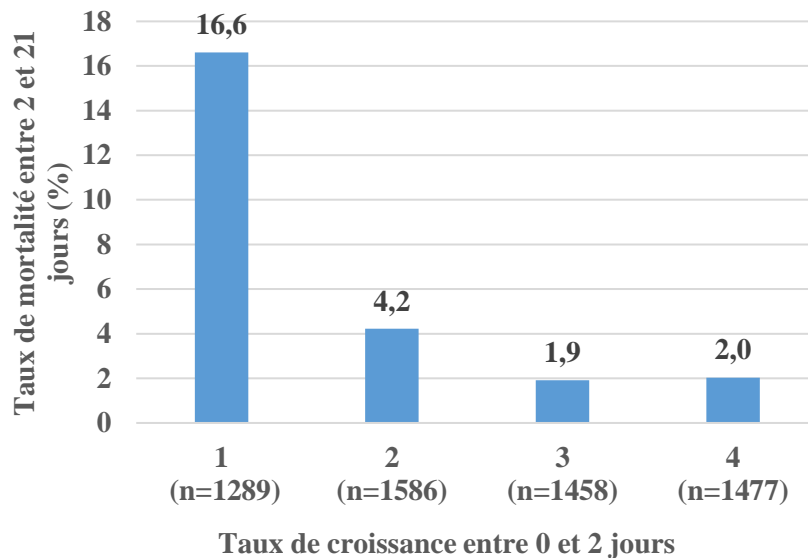


Figure 27 : Taux de mortalité entre 2 et 21 jours en fonction du taux de croissance entre 0 et 2 jours. (n=5810)

Quartile 1 = chiots à plus faible taux de croissance entre 0 et 2 jours (par race)

Quartile 4 = chiots à plus fort taux de croissance entre 0 et 2 jours (par race)

Les chiots à petit poids de naissance sont donc plus à risque de mortalité néonatale tardive (Figure 26) : le taux de mortalité néonatale tardive augmente nettement lorsque le taux de croissance 0-2 jours était inférieur au premier quartile (16,6% contre moins de 5% pour les trois autres catégories ; figure 27).

De plus, les variances des deux effets aléatoires étaient non nulles mettant là encore en évidence une **réelle variabilité de la mortalité en fonction de l'élevage et de la mère** (variances respectives = 1,23 et 1,27).

L'interaction entre le poids de naissance et le taux de croissance entre J0 et J2 n'était pas significative (p-value = 0,39). Ainsi sur la figure 30, quel que soit le quartile de poids de naissance, le taux de croissance 0-2 jours a la même influence sur le taux de mortalité néonatale tardive.

Cependant, elle permet de mettre en évidence un **effet additif entre le petit poids de naissance et le taux de croissance entre 0 et 2 jours** sur la mortalité néonatale tardive (Figure 28). En effet, si on regarde le taux de mortalité entre 2 et 21 jours d'un chiot à PPN (quartile 1), il est de 11,5% (Figure 26), celui d'un chiot à faible taux de croissance entre 0 et 2 jours (quartile 1) est de 16,6% (Figure 27). Le taux de mortalité passe à près de 28% pour un chiot à petit poids de naissance et ayant eu un taux de croissance faible entre 0 et 2 jours (Figure 28).

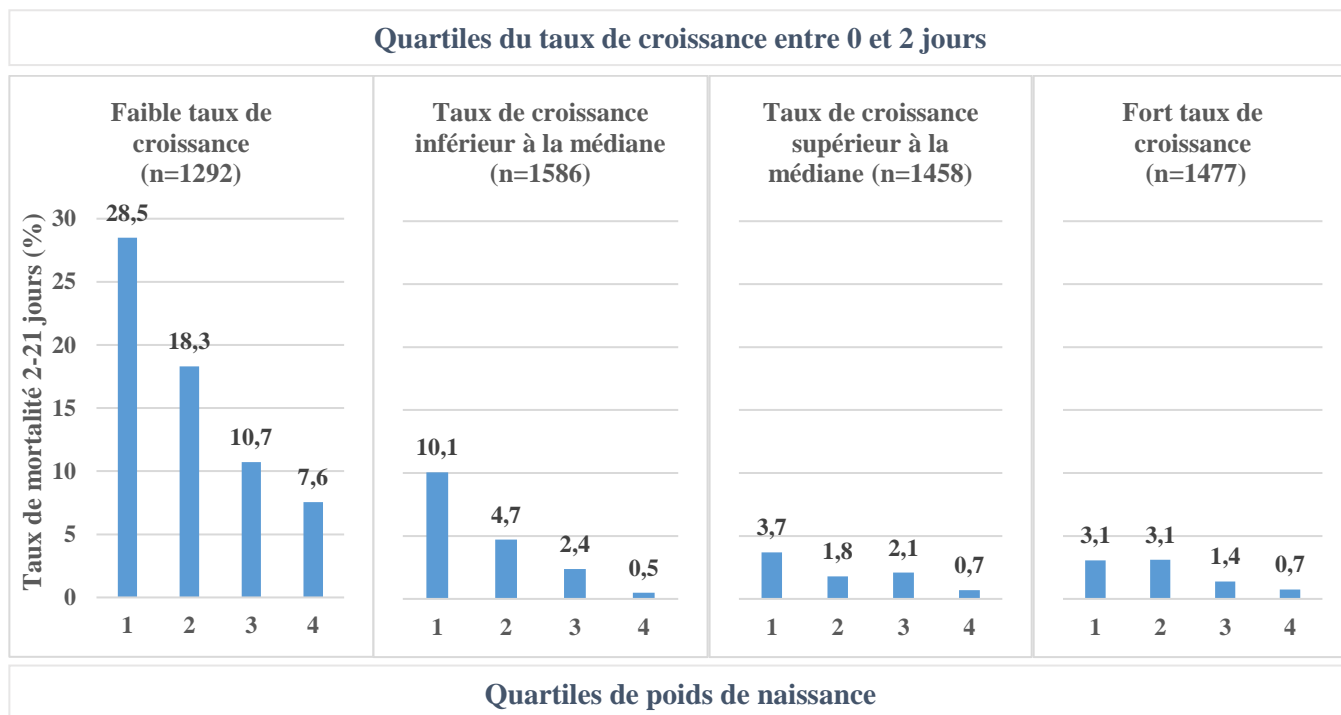


Figure 28 : Taux de mortalité entre 2 et 21 jours par quartile de poids de naissance en fonction du taux de croissance entre 0 et 2 jours. (n=5813)

Quartile de poids de naissance 1 = chiots à petit poids de naissance (par race)
 Quartile de poids de naissance 4 = chiots à poids de naissance élevé (par race)

F. Analyse des facteurs de risque de mortalité pédiatrique précoce : 21- 56 jours

Les performances du modèle pour la mortalité sur la période pédiatrique précoce (21-56 jours) n'étaient pas suffisantes pour tenir compte des résultats. Ceci est probablement dû au trop faible nombre de chiots décédés sur cette période (95 chiots seulement soit un taux de mortalité de 1,5%).

Graphiquement il semblerait que le petit poids de naissance n'ait plus d'influence sur la mortalité des chiots entre 21 et 56 jours (Figure 29).

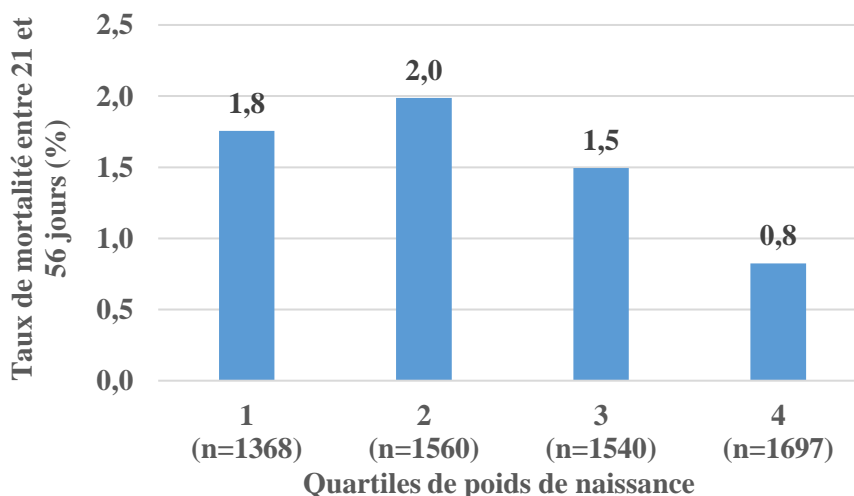


Figure 29 : Taux de mortalité entre 21 et 56 jours en fonction du poids de naissance des chiots. (n=6165)

G. Bilan

Le tableau 13 synthétise les facteurs affectant ou non la mortalité des chiots aux différentes périodes. Pour la période 21-56 jours, les performances du modèle n'étaient pas suffisantes pour en retenir les conclusions, nous avons donc construit un dernier modèle sur l'ensemble de la période d'élevage (entre 0 et 2 mois).

Tableau 13 : Bilan des facteurs de variation du taux de mortalité des chiots
Les valeurs en gras sont les valeurs significatives.

	Mortalité 0-2 jours	Mortalité 2-21 jours	Mortalité 0-56 jours
	Variance	Variance	Variance
Elevage (effet aléatoire)	0,68	1,23	0,63
Mère (effet aléatoire)	1,03	1,27	1,71
	p-value	p-value	p-value
Hétérogénéité du poids de naissance dans la portée	< 0,001 (n=6674)	0,165 (n=6464)	0,001 (n=6674)
Présence d'un mort-né dans la portée	0,616 (n=5813)	0,670 (n=5636)	0,962 (n=5813)
Taille de la portée	0,773 (n=5813)	0,854 (n=5636)	0,234 (n=5813)
Poids de naissance	< 0,001 (n= 6768)	< 0,001 (n=6553)	<0,001 (n=6768)
Sexe	0,478 (n=6702)	0,214 (n=6489)	0,076 (n=6702)
Taux de croissance 0-2 jours	-	< 0,001 (n=5812)	-

Pour finir, afin d'apprécier l'importance pratique des paramètres trouvés statistiquement significatifs, nous avons calculé la taille d'effet ou « Effect size ». Pour les calculs, nous avons comparé la catégorie la plus à risque aux autres.

Ainsi pour la **mortalité néonatale précoce** (0-2 jours), nous avons opposé les chiots à **petit poids de naissance nés dans des portées très hétérogènes** à tous les autres (poids de naissance supérieur au premier quartile ou coefficient de variation des poids de naissance au sein de la portée inférieur au troisième quartile). Une valeur d'« **Effect size** » de **0,4** a été obtenue suggérant un effet clinique faible de ces paramètres.

Ensuite, pour la **mortalité néonatale tardive** (2-21 jours), un « **Effect size** » de **0,7** a été estimé en comparant les chiots de **petit poids de naissance et de faible taux de croissance J0-J2** (respectivement inférieurs aux premiers quartiles) à tous les autres. La différence de mortalité entre les deux groupes est ainsi considérée comme moyenne à grande.

En conclusion, trois paramètres semblent importants à prendre en compte pour identifier précocement les chiots à risque sur la période 0 – 21 jours : le poids de naissance, l'hétérogénéité de la portée et le taux de croissance entre 0 et 2 jours.

L'objectif de la dernière partie de ce travail était d'établir des valeurs seuils pour le petit poids de naissance.

H. Détermination des seuils critiques

Jusqu'à présent dans la littérature et pour l'ensemble de la modélisation, des poids de naissance inférieurs au premier quartile permettaient de classer les chiots dans la catégorie « à risque ». Afin d'affiner ces résultats nous avons essayé de tracer les courbes ROC avec les poids de naissance enregistrés pour les 27 races considérées. Le petit poids de naissance n'ayant pas d'effet sur la mortalité après 21 jours, nous avons travaillé sur la mortalité entre 0 et 21 jours.

1. Chez le Beagle

Le travail effectué va être expliqué en s'appuyant sur l'exemple de la race Beagle. Sur les 128 chiots Beagle présents dans notre base de données, 9 sont morts entre 0 et 21 jours, ce qui fait un taux de mortalité néonatale de 7,0%.

La figure 30 présente la courbe ROC obtenue. L'aire sous la courbe calculée ($AUC = 0,91$) et le fait que la borne inférieure de l'intervalle de confiance soit supérieure à 0,5 permettent de valider le fait que le poids de naissance peut être utilisé pour identifier les chiots susceptibles de mourir au cours des 21 premiers jours.

La figure 31 est une représentation graphique simple qui permet de visualiser le seuil de poids de naissance identifié à l'aide de la courbe ROC. Les deux boîtes à moustaches représentent la distribution des poids de naissance en fonction du statut du chiot à J21 (mort ou vivant). Le trait jaune est placé au niveau du seuil optimal identifié grâce à la courbe ROC : il est de 280 g pour le Beagle. A ce seuil, l'identification des chiots qui vont survivre est obtenu avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 78,3 % (en l'absence de prise en charge spécifique).

Tous les chiots de cette race naissant avec un poids inférieur à 280 grammes seront considérés comme appartenant à la catégorie des petits poids de naissance, plus à risque de mortalité néonatale. En effet, 24,3 % des chiots pesant moins de 280 g sont morts avant 21 jours, contre 0 % pour ceux qui pesaient plus de 280 g.

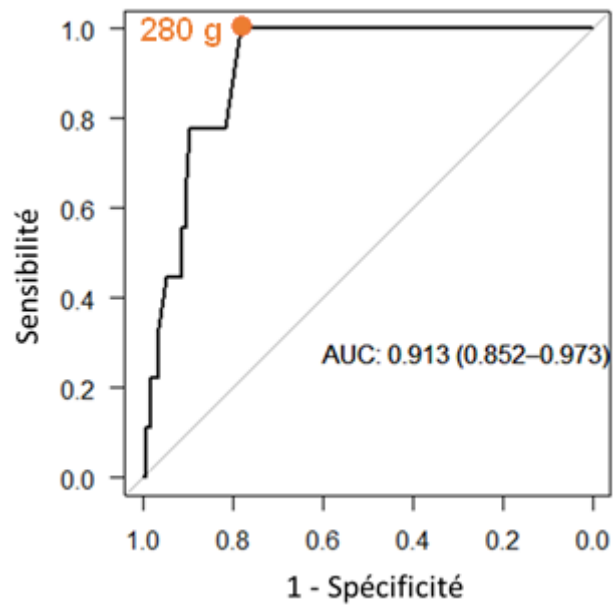


Figure 30 : Courbe ROC évaluant la sensibilité et la spécificité pour chaque seuil de poids de naissance pour la race Beagle. (n=128 chiots)

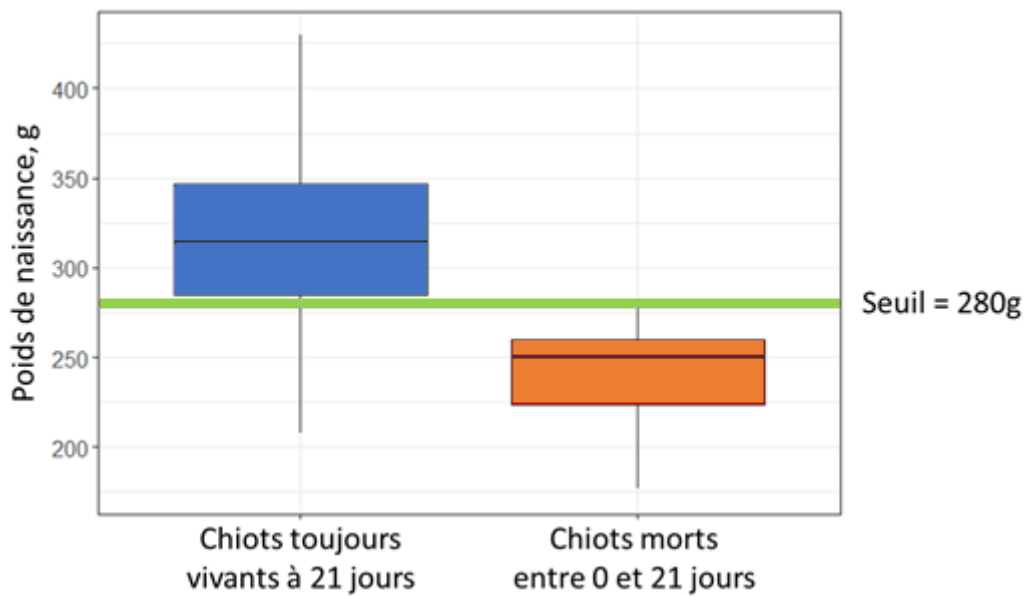


Figure 31 : Distribution des poids de naissance des chiots beagle selon leur statut à 21 jours (morts ou vivants) (n=128 chiots)

2. Seuils de poids de naissance pour les 27 races

Un travail similaire a été réalisé dans les 27 races représentées dans notre base de données. Lorsque l'aire sous la courbe ROC ou que le tracé de cette dernière n'était pas satisfaisant, le seuil par défaut (valeur du premier quartile) a été conservé. Les seuils obtenus sont résumés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Valeurs seuils de petit poids de naissance définissant par race, les chiots à risque augmenté de mortalité entre 0 et 2 jours de vie.

*Les races de petit format (S) sont indiquées en jaune
Les races de format moyen (M) sont indiquées en vert
Les races de grand format (L) sont indiquées en rouge
Les races de format géant (G) sont indiquées en bleu*

Races	Seuil de poids de naissance (g)		
	Obtenu par l'analyse ROC		1er quartile
	Poids (g)	Sensibilité et spécificité	Poids (g)
Chihuahua	100	100% ; 76,1%	
Yorkshire Terrier			120
Spitz nain			130
Bichon Maltais	162	75,0% ; 57,1%	
Coton de Tuléar	140	100% ; 92,2%	
West Highland White Terrier			177
Shih Tzu			158
Bichon Frisé			161
Teckel			164
Lhasa Apso	180	78,9% ; 63,4%	
Cavalier King Charles			200
Jack Russel Terrier	202	83,3% ; 59,1%	
Bouledogue français	230	82,4% ; 59,6%	
Cocker	270	76,8% ; 50,6%	
Bouledogue anglais			262
Beagle	280	100% ; 78,3%	
Berger australien	375	75,0% ; 44,7%	
Golden Retriever			350
Labrador Retriever	402	75,4% ; 56,2%	
Boxer			415
Berger blanc suisse			420
Berger allemand	480	75,0% ; 58,8%	
Malamute			500
Rottweiler	410	81,0% ; 52,2%	
Léonberg	480	77,3% ; 65,5%	
Bouvier bernois	480	88,5% ; 50,2%	
Terre Neuve			570

III. Discussion

Cette dernière partie sera consacrée à la discussion de nos résultats expérimentaux concernant les facteurs influençant la mortalité entre 0 et 56 jours.

A. Limites de l'étude

1. Méthodes de récolte des données

a. Conception du questionnaire

Utiliser un questionnaire bien conçu est primordial pour la récolte des données car une question imprécise ou dont la réponse n'est pas renseignée peut induire la non inclusion de ce paramètre lors de la modélisation (comme cela a été le cas pour la parité par exemple). Il faut également veiller à conserver un nombre de questions raisonnable. En effet, un questionnaire trop long entraîne un grand nombre de non réponses, il faut donc choisir les questions qui semblent les plus pertinentes pour répondre à la problématique.

➤ Choix des questions

Les questions posées aux éleveurs portaient sur différents paramètres que nous souhaitons étudier. Cependant certains paramètres auraient pu être ajoutés soit pour affiner l'analyse (précision sur la cause de la mort : processus infectieux, hypoglycémie, hypothermie, malformation congénitale...) soit pour tester d'autres variables déjà mises en évidence dans d'autres espèces par exemple (alimentation, évolution du poids de la mère au cours de la gestation, suivi médical de la mère...). Ces informations auraient permis de déterminer les causes de mortalité chez les chiots à PPN par exemple.

De plus certains éleveurs ont rapporté des différences morphologiques au sein d'une même race. Par exemple, un éleveur de Boxers a rapporté que certaines couleurs de robe seraient peut-être associées à une plus grande mortalité ou à des chiots de plus petite taille. Il aurait donc pu être intéressant de tester cette hypothèse sur notre jeu de données d'autant plus que Nielen et al. (2001) avaient constaté que, dans cette race, la couleur de robe pouvait avoir une influence sur la fréquence d'apparition des malformations congénitales.

La prise de colostrum a aussi un impact très important sur la survie des chiots : les chiots avec un taux d'immunoglobulines G (IgG) faible présentent un risque plus élevé de mortalité néonatale (Mila et al., 2014). Or nous ne pouvions pas prendre ce facteur en compte directement puisqu'il nécessite de réaliser des prises de sang pendant les premiers jours de vie, alors que nous n'avons pas vu les chiots qui sont entrés dans l'étude réalisée via un questionnaire. En revanche, Mila et al. (2014) ont montré que le taux d'IgG sanguin est corrélé au taux de croissance entre 0 et 2 jours ($p < 0,001$; $\rho = 0,007$) : notre modèle, qui intègre le taux de croissance entre J0 et J2, prend donc en compte, indirectement, l'influence de la prise colostrale sur la mortalité néonatale tardive.

➤ Formulation des questions

Lors de l'analyse des données, des imprécisions dans la formulation de certaines questions ont été mises en évidence. Ces questions ont suscité des réponses variables selon les éleveurs en fonction de leur interprétation.

Par exemple, à propos de la mise-bas, trois choix de réponse étaient possibles : « a été facile », « a été difficile », ou « s'est terminé par une césarienne ». Ces réponses sont difficilement évaluables car la définition d'une mise-bas difficile est variable d'un éleveur à l'autre. Par exemple un éleveur va considérer une mise-bas comme « difficile » dès qu'il va devoir intervenir ou utiliser de l'ocytocine, tandis que d'autres font presque systématiquement de l'ocytocine en fin de mise-bas, sans pour autant signifier qu'il y a eu un problème dans le déroulement de la mise-bas. Certains éleveurs sont plus interventionnistes que d'autres : si on qualifie de « difficile » toute mise-bas où l'éleveur est intervenu, on introduit un biais dans le sens où toutes les interventions n'étaient peut-être pas nécessaires.

De plus, la réponse « s'est terminée par une césarienne » était mal posée, il aurait fallu faire deux questions différentes pour différencier les mise-bas par césarienne programmée et celles où il a fallu faire une césarienne en urgence. En effet, le taux de mortalité pour ces deux types de mise-bas est totalement différent : la probabilité d'obtenir tous les chiots vivants à la naissance serait 31 % plus faible lors d'une césarienne d'urgence comparée à une césarienne programmée (Moon et al., 2000). En effet, lors de dystocie, les fœtus sont dans un état d'hypoxie (pouvant être aggravé par l'état péroopératoire de la mère qui altère la circulation sanguine intra-utérine) qui est susceptible d'entraîner la mort d'un ou plusieurs chiots à la naissance ou dans les 24-48h suivantes.

Ou encore, le paramètre « poids des parents » qui influence le poids de naissance des chiots et le type de mise-bas (Groppetti et al., 2015 ; Melandri et al., 2016), avait été intégré au questionnaire. Cependant il n'a pas été utilisé car, hormis le fait que les poids des parents étaient très peu renseignés (61,7% de données manquantes pour le poids de la mère et 80,3% pour le poids du père), il ne nous importait pas en lui-même. Comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique, c'est surtout la « note d'état corporel » qui aurait été un paramètre pertinent. Or ce paramètre est compliqué à demander aux éleveurs qui ne savent pas toujours comment évaluer le poids de leurs chiens.

b. Récolte des données

La difficulté majeure rencontrée dans cette étude a été l'absence de réponse de nombreux éleveurs sollicités. En effet, plus de 60% de sollicitations (courriels, messages Facebook, rencontres lors d'exposition...) sont restées sans réponse. De plus, parmi ceux qui répondaient, certains éleveurs ne pesaient pas leurs chiots ou n'avaient pas conservé les suivis de poids.

Le deuxième obstacle a été la récupération des informations concernant le chiot et sa portée. En effet, de nombreux éleveurs ont envoyé des suivis de poids sans y associer le questionnaire (notamment lorsqu'ils transmettaient un grand nombre de portées). Dans certains cas, les informations ont pu être récupérées en regardant sur les sites Internet des élevages ou en recontactant les éleveurs. Cependant, même dans ces cas, de nombreuses questions sont restées sans réponse, ce qui explique le nombre de données manquantes assez important pour certains facteurs comme l'âge de la mère, la parité, le poids des parents ou le type de mise bas par exemple (16,9% et 58,5% de données manquantes).

c. Fiabilité des données

Lors l'analyse des données, la question de la fiabilité des données a été envisagée afin de définir si notre étude pouvait ou non être applicable à la population canine française dans son ensemble.

Tout d'abord, un potentiel biais de mesure doit être envisagé car les chiots ont été pesés par les éleveurs eux-mêmes au sein de leur élevage respectif. Ainsi, il n'y a pas de standardisation du processus de pesée : le type de balance utilisée et sa précision, l'opérateur et le moment de la pesée sont variables. Concernant ce dernier, il s'avère que les éleveurs n'ont pas précisé à quel moment exact ils pesaient leurs chiots après la naissance : immédiatement après la mise-bas, après la prise colostrale...

Ensuite, il est possible que notre population ne soit pas représentative de l'ensemble de la population, du moins pour certaines races. En effet, quatre élevages ont fourni 69% des données et, pour certaines races comme le Rottweiler ou le Bichon frisé, les chiots ne provenaient que d'un ou deux élevages. Les chiots Labradors pris en compte dans cette étude étaient issus de huit élevages, mais 81% provenaient d'un seul et même élevage.

Afin de prendre en compte ces éléments, nous avons introduit l'élevage en effet aléatoire dans notre modèle. Ceci permet de prendre en compte la variabilité entre les élevages et le fait que les chiots issus d'un même élevage sont potentiellement plus proches entre eux que de ceux d'un autre élevage.

Pour finir, le paramètre « mortalité » manquait parfois de précision ce qui nous a conduit à éliminer certains chiots lors de l'analyse. Lorsqu'il s'agissait de préciser la date de décès du chiot, certains éleveurs ne donnaient qu'une fourchette (entre J0 et J5, avant J7...) ce qui rendait l'utilisation de ces données parfois impossible. De plus, un des élevages ayant fourni un grand nombre de données sur des races différentes n'indiquait la date exacte de décès que si le chiot était mort dans les sept premiers jours. Pour la suite, nous avons seulement le nombre de chiots de la portée morts entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine et entre la 4^{ème} et la 8^{ème} semaine, sans savoir de quel(s) chiot(s) il s'agissait. Ainsi, un nombre important de chiots ont été classés en statut inconnu et n'ont pu être introduits dans la modélisation (76 entre J2 et J21 soit 1,1% de la population, 786 entre J21 et J56 soit 11,3% de la population).

2. Effectifs disponibles

L'effectif brut à la fin de la collecte des données était assez important (11 016 chiots), mais il a été restreint à 6772 chiots afin de rendre les données interprétables. Plus de 2000 chiots ont été retirés car leur poids de naissance n'était pas renseigné, certains éleveurs ne commençant à peser qu'à J1. Cela a donc beaucoup diminué nos effectifs par race et nous a conduit à ne conserver que 27 races dans le jeu de données final au lieu de 82 au départ. Néanmoins les données de poids collectées après J0 ont été conservées pour des études ultérieures concernant la croissance des chiots.

Malgré le grand nombre de chiots inclus dans l'étude, beaucoup de données étaient manquantes pour certains paramètres, ce qui ne permettait pas de réaliser une analyse satisfaisante. Ainsi le type de mise-bas et la durée de gestation, en plus de l'imprécision clinique de ces paramètres, ont été exclus. Nous avons vu aussi que la parité et l'âge de la mère semblaient aussi augmenter le taux de mortalité lorsqu'elles augmentaient (après la 5^{ème} portée notamment). Ces deux variables étant corrélées, l'étude d'une seule aurait suffi. Cependant, le paramètre « parité » avait trop de

données manquantes (40,5%) et le paramètre « âge de la mère » ne prend pas en compte la durée de vie moyenne de la chienne qui est très différente entre les races, et comportait aussi 16,9% de données manquantes. Il a donc été décidé de les retirer tous les deux de l'étude.

B. Résultats

1. Population de l'étude

a. Effectifs

La base de données initiale contenait 11 016 chiots appartenant à 82 races différentes, ce qui constitue un effectif moindre que celui d'autres études sur la mortalité néonatale et pédiatrique canine : 204 537 chiots pour Chastant-Maillard et al. (2017) et 58 439 chiots dans l'étude de Tønnessen et al., (2012). Il est tout de même plus important que dans l'étude de Gill, (2001; 2574 chiots) et Mila et al., (2015 ; 532 chiots). De plus, cet effectif est bien plus conséquent que celui inclus dans les publications disponibles concernant le petit poids de naissance des chiots : 3244 (Groppetti et al., 2017), 2629 (Nielen et al., 2001), 789 (Groppetti et al., 2015) ou 108 (Melandri et al., 2016).

b. Elevage d'origine

Le nombre d'élevages d'origine est un facteur important car il donne une idée de la représentativité de l'étude. Plus il est important et plus les effets liés à la conduite d'élevage ou aux lignées sont minimisés. Les chiots de notre étude proviennent de 75 élevages différents, ce qui est assez conséquent comparé à d'autres études. En effet, certaines études ont utilisé des données provenant d'un seul élevage, notamment lorsqu'elles portaient sur une seule race (Nielen et al., 2001 ; Belin, 2013 ; Mila et al., 2015 ; Šichtař et al., 2016). Les études à effectif supérieur au nôtre comportaient également beaucoup plus d'élevages (Chastant-Maillard et al., 2017 avec 5667 élevages ; Tønnessen et al.; 2012 avec tous les élevages inscrits au Norwegian Kennel Club, soit 90% des élevages norvégiens). Cependant, les 4 élevages majoritaires de notre étude introduisent un biais, car ils apportent presque 70% de nos données. Et les chiots de certaines de nos races comme le Rottweiler et le Bichon frisé proviennent d'un seul élevage. Ce biais est lissé à l'échelle de la population totale qui provient de 75 élevages différents.

Il a été décidé dans cette étude de retirer les chiots provenant d'élevages non français car nous voulions porter une attention particulière au poids de naissance, qui comme nous l'avons vu dans la partie bibliographique est très dépendant de la génétique et donc certainement des lignées. Or les chiens provenant d'élevages étrangers n'ont certainement pas les mêmes origines et pourraient avoir des poids de naissance différents des chiens élevés en France. Par exemple, l'étude de Groppetti et al., (2017 ; Italie), a déterminé un poids de naissance moyen chez les bergers allemands de 510,5 g alors que celle de Gill (2001 ; Australie) rapporte une valeur moyenne de 563 g. La valeur trouvée dans notre étude est de 506 g et se rapproche plus de celle de Groppetti et al (2017). Ainsi, comme nous souhaitons déterminer des seuils de petit poids de naissance les plus justes possibles pour les éleveurs français, nous avons décidé de ne garder que les chiens provenant d'élevages français. Les poids enregistrés pour les chiots étrangers seront exploités dans une autre étude visant à étudier la variabilité du poids de naissance entre pays.

c. *Races*

Dans notre étude, nous avons pu analyser la mortalité entre 0 et 2 jours chez 27 races différentes. Douze de ces races font partie des 20 races les plus représentées en France, sur la base du nombre de chiots inscrits au Livre des Origines Françaises en 2017 (Tableau 15). Ainsi à l'échelle raciale, notre étude semble être représentative de la population canine française. Cependant les proportions ne sont pas du tout conservées dans notre étude, le Labrador représentant à lui seul 27,4% des chiens de notre effectif par exemple, contre 3,2 % des pedigrees (Tableau 15).

Tableau 15 : Représentativité de notre base de données par rapport à la population canine française. Récapitulatif des 20 races totalisant le plus grand nombre d'inscriptions au Livre des Origines Français (LOF) en 2017 et pourcentage des chiots représentés dans notre étude.

(Source : <https://www.centrale-canine.fr>)

Les races présentes dans notre étude sont indiquées en gras.

Races	Inscriptions au LOF en 2017		Pourcentage de chiots de la race dans l'échantillon de l'étude
	Nombre	Pourcentage sur le nombre d'inscrits total	
Berger belge	12307	5,2	
Berger australien	11817	5,0	6,2
Berger allemand	11049	4,7	2,9
Staffordshire bull terrier	10443	4,4	
Golden retriever	10319	4,4	7,4
American Staffordshire terrier	10014	4,3	
Labrador retriever	7563	3,2	27,4
Chihuahua	6393	2,7	2,3
Cavalier king charles	6257	2,7	2,4
Bouledogue français	6228	2,6	1,7
Setter anglais	5586	2,4	
Cocker spaniel anglais	5377	2,3	7,0
Beagle	5313	2,3	1,9
Chien de cour italien	5267	2,2	
Epagneul breton	4539	1,9	
Yorkshire terrier	4535	1,9	1,9
Siberian husky	4003	1,7	
Teckel	3593	1,5	2,2
Bouvier bernois	3383	1,4	3,9
Berger de beauce	3310	1,4	

Par ailleurs, l'effectif de chiots dans les 27 races allait de 104 à 1855 chiots selon la race. Peu de publications ont réuni de tels effectifs pour une race donnée afin d'étudier la mortalité des chiots et leur poids de naissance. En effet, une seule étude sur la mortalité chez le chiot a analysé plus de données que dans ce travail (Tønnessen et al., 2012). Dans cette étude, 224 races était représentées, dont les 100 plus représentées dans la population canine avec un effectif par race entre 62 et 2848 chiots, et seulement 2 races avec un effectif en dessous de 100 chiots parmi ces 100 races. Les autres études ont en général travaillé par format racial à cause d'un effectif insuffisant par race (Gill, 2001 ; Belin, 2013 ; Mila et al., 2015), ce qui diminue la précision de l'analyse. Chastant-Maillard et al.,

(2017) montrent en effet que dans un même format, les races avaient des paramètres de reproduction et de mortalité très différents. Ensuite, si Gill avait seulement 2574 chiots, et a travaillé par format pour étudier la mortalité, elle a pu travailler par race sur le poids de naissance : 15 races (sur les 44 de départ) étaient représentées par 80 à 282 chiots par race. Groppetti et al. (2017) ont travaillé sur un effectif de 3248 chiots appartenant à 99 races avec un effectif de 1 à 264 chiots par race, mais seulement 5 races avec un effectif supérieur à 67. Ces effectifs étant insuffisants pour permettre une étude statistique fiable, les chiots ont été regroupés par morphologie et format racial. Enfin, certaines études avaient des effectifs par race supérieurs ou comparables au nôtre mais n'étudiaient alors qu'une seule race : Boxer (Nielen et al., 2001, n= 2629) ou Berger allemand (Šichtař et al., 2016, n=2076).

2. Taux de mortalité

a. Population générale

Le taux de chiots mort-nés dans notre base d'analyse était de 6,0% (429/6772), ce qui est proche des valeurs trouvées par Chastant-Maillard et al. (2017 ; 7,4% dans 5667 élevages français) et Gill, (2001 ; 7,0% dans 125 élevages australiens). En revanche, Tønnessen et al. (2012) ont trouvé un taux plus bas de 4,3% sur les 10 810 portées enregistrées par les éleveurs norvégiens.

Il est en réalité compliqué de réellement comparer les chiffres de mortalité entre différentes publications de la littérature car aucun consensus n'existe sur la manière de découper les périodes de vie du chiot. Ainsi, dans notre étude nous avons défini la période néonatale précoce entre 0 et 2 jours, car cette période correspond à la prise de colostrum par les chiots (Mila et al., 2014), tandis que d'autres la définissent comme la première semaine de vie (Gill, 2001; Tønnessen et al., 2012).

Le taux de mortalité sur la période néonatale dans son ensemble (0 et 21 jours de vie) était de 9,0 %, ce qui est faible comparé aux autres études. En effet, Tønnessen et al. (2012) ont enregistré une mortalité hors mort-nés de 9 % jusqu'à 28 jours et de 18,5 % entre 0 et 21 jours pour Gill (2001). Par contre, notre taux de mortalité totale comprenant les mort-nés était de 15,8%, ce qui est un peu plus élevé que celui trouvé par Chastant-Maillard et al. (2017, en France) où il était de 13,4%.

b. Par race

Ensuite, nous avons observé des différences de taux de mortalité très importantes selon la race (Tableau 16), comme d'autres études (Tønnessen et al., 2012 ; Chastant-Maillard et al., 2017). Cependant nous avons aussi beaucoup moins d'élevages dans notre étude comparé à celles citées, or nous avons pu observer que les taux de mortalité sont très différents selon les élevages. Ainsi le fait que 70% de nos données proviennent de seulement quatre élevages biaise l'étude de la mortalité par race.

3. Facteurs de variation des taux de mortalité

a. Poids de naissance

Le poids de naissance par race n'est pas renseigné dans beaucoup d'études, et les races pour lesquelles il l'est sont souvent les mêmes (tableau 16). De plus, comme nous l'avons vu plus tôt, les poids trouvés sont assez variables selon les pays et le nombre de chiots inclus dans l'étude. Globalement nous avons trouvé des poids de naissance proches de ceux trouvés par Gropetti et al., (2017), exception faite pour le West Highland White Terrier et le Golden Retriever. Certains sont aussi proches de ceux trouvés par Belin (2013), mais cela peut s'expliquer par le fait qu'une partie de nos données (13,7%) proviennent de ce travail.

Tableau 16 : Comparaison des poids de naissance moyen trouvés par race selon les études.

Auteurs	Notre étude	Poids de naissance moyen (g)				
		Gropetti et al	Gropetti et al	Belin	Gill	Nielen et al
Année	2018	2017	2015	2001	2001	2001
Nombre de chiots	6772	3248	789	2288	2574	2629
Nombre d'élevage	75	-	-	1	125	-
Race \ Pays	France	Italie	Italie	France	Australie	Pays-Bas
Beagle	307,6					
Berger allemand	506,2	510,5	542,8	446,1	563,0	
Berger australien	363,4					
Berger blanc suisse	468,5					
Bichon frisé	188,6					
Bichon maltais	166,2					
Bouledogue français	236,4			231,3		
Bouvier bernois	490,1			454,0		
Boxer	464,0			412,8	407,4	486,0
Bulldog anglais	315,9					
Cavalier king charles	224,2			292,1		
Chihuahua	119,6		146,9		117,8	
Cocker	266,1			237,8		
Coton de tuléar	187,9			195,5		
Golden retriever	395,9	475,1		379,9	468,6	
Jack russel terrier	201,9	201,3				
Labrador retriever	410,6	412,1	396,4	390,3	422,2	
Léonberg	516,7					
Lhasa apso	187,5			175,3		
Malamute	562,5					
Rottweiler	403,8			392,5		
Shih tzu	176,4			154,5		
Spitz nain	151,7					
Teckel	184,0					
Terre-neuve	630,3					
West highland white terrier	196,3	175,0		203,5		
Yorkshire terrier	141,8			150,6		

b. Petit poids de naissance

Pour ce qui est de la notion de petit poids de naissance, très peu d'études ont été réalisées sur son influence sur la mortalité chez le chiot. Mais toutes concordent pour dire qu'un chiot à faible poids de naissance est plus à risque de mortalité néonatale, comme nous l'avons également démontré (Gill, 2001 ; Grundy, 2006 ; Groppetti et al., 2015 ; Mila et al., 2015). Certains expliquent ce phénomène par une diminution du ratio surface corporelle/masse ce qui entraîne des difficultés pour maintenir la température et le taux de glucose sanguin ; les chiots les plus petits sont plus à risque d'hypothermie et d'hypoglycémie (Grundy, 2006). Ce risque peut être encore plus important si le faible poids de naissance est dû à un retard de croissance intra-utérin et donc à une immaturité à la naissance qui va entraîner des difficultés de locomotion et une absence de réflexe de succion par exemple. Le chiot tétera moins, il ingérera donc moins d'énergie et aura plus de risque d'hypoglycémie ; consommant donc moins de colostrum, son risque de déficit de transfert d'immunité passive augmente (Mila et al, 2015).

Nous n'avons pas observé d'influence du poids de naissance sur la mortalité pédiatrique (21-56 jours). Mais notre étude est la seule où l'influence du PPN a été étudiée sur la mortalité après 21 jours (Groppetti et al., 2017 sur la mortalité 0-2 jours ; Mila et al., 2015 sur la mortalité 0-2 jours ou 0-21 jours ; Gill, 2001 sur la mortalité entre 0 et 7 jours et sur 7-21 jours).

En ce qui concerne les seuils de petit poids de naissance obtenus avec l'analyse ROC, notre étude est la première à utiliser cette notion pour définir la valeur de « petit poids de naissance ». Son avantage par rapport aux valeurs arbitraires utilisées auparavant (comme le premier quartile), est qu'elle est plus sensible et donc que le risque de faux négatif, c'est-à-dire de ne pas classer un chiot comme à petit poids de naissance alors que c'est le cas, est plus faible. En effet, pour la plupart des races, la valeur seuil de PPN est supérieure à la valeur du premier quartile (en jaune dans le tableau 18). Ainsi, certains chiots n'étaient pas classés dans la catégorie PPN avec la méthode des quartiles (poids de naissance supérieur à q1) alors qu'ils étaient plus à risque de mortalité néonatale au regard du seuil calculé (poids de naissance inférieur au seuil ROC).

On remarque cependant que pour 2 races (le chihuahua et le Beagle), les valeurs sont très similaires entre les deux méthodes (en blanc dans le tableau 17) et pour une seule race (le Coton de Tuléar, en bleu), le PPN était plus sensible (car plus grand) avec la valeur du 1^{er} quartile.

Il serait ensuite intéressant de collecter un plus grand nombre de données d'une part pour pouvoir faire une analyse ROC pour un plus grand nombre de races, ensuite afin d'obtenir une valeur de PPN par race la plus sensible possible. Sans oublier que l'hétérogénéité des poids de naissance des chiots au sein de la portée et leur taux de croissance entre 0 et 2 jours sont aussi des facteurs à surveiller pour repérer les chiots les plus à risque de mortalité néonatale.

Tableau 17 : Comparaison des seuils de petits poids de naissance selon la méthode de définition utilisée pour les 14 races où la valeur seuil a pu être calculé grâce aux courbes ROC.

Races	Seuil de poids de naissance (g)		
	Obtenu par l'analyse ROC		Premier quartile
	Poids (g)	Sensibilité et spécificité	Poids (g)
Chihuahua	100	100% ; 76,1%	102
Bichon maltais	162	75,0% ; 57,1%	146
Coton de Tuléar	140	100% ; 92,2%	165
Lhasa Apso	180	78,9% ; 63,4%	165
Jack Russel Terrier	202	83,3% ; 59,1%	185
Bouledogue français	230	82,4% ; 59,6%	210
Cocker	270	76,8% ; 50,6%	228
Beagle	280	100% ; 78,3%	280
Berger australien	375	75,0% ; 44,7%	315
Labrador Retriever	402	75,4% ; 56,2%	365
Berger allemand	480	75,0% ; 58,8%	436
Rottweiler	410	81,0% ; 52,2%	370
Léonberg	480	77,3% ; 65,5%	460
Bouvier bernois	480	88,5% ; 50,2%	445

c. Sexe

Le ratio mâle/femelle dans cette étude est de 1,00, ce qui correspond aux ratios trouvés dans la littérature pour l'espèce canine (Tableau 18).

Nous n'avons pas observé de différence de mortalité néonatale ou pédiatrique entre les mâles et les femelles, tout comme Gill (2001) et Belin (2013).

Tableau 18 : Sex ratio des différentes études portant sur la mortalité néonatale et le poids de naissance chez le chien et effectifs associés.

	Ratio mâle/femelle	Effectif (chiots)
Gill, 2001	1,07	2 574
Belin, 2013	0,93	2 288
Mila et al., 2015	1,2	532
Groppetti et al., 2017	1,04	3 248
Chastant-Maillard et al., 2017	1,06	204 537

d. Taille de portée

La taille de portée est renseignée chez différentes races de chien dans plusieurs études, dont une portant sur 10 810 portées et 224 races différentes, qui rapporte une taille de portée moyenne de $5,4 \pm 0,025$ chiots (Borge et al., 2011). D'autres études ont trouvé des valeurs dans le même ordre de grandeur : $5,7 \pm 0,1$ chiots sur 501 portées de 99 races différentes (Tønnessen et al., 2012) ; $6,22 \pm 1,45$ chiots sur 1009 portées appartenant à 114 races différentes (Poinssot, 2011) ; $5,9 \pm 2,6$ chiots sur 390 portées et 19 races (Belin, 2013). Notre étude a trouvé une valeur assez proche de celle de Poinssot (2011) avec une taille de portée moyenne de $6,3 \pm 2,7$ chiots sur 1044 portées et 27 races, et elle est relativement élevée par rapport aux autres études. Cela peut s'expliquer par la présence de

races différentes dans chaque étude et notamment de formats prédominants différents. En effet, la taille de portée est très dépendante de la race et elle augmente avec le format racial (Gill, 2001 ; Borge et al., 2011 ; Poinssot, 2011 ; Chastant-Maillard et al., 2017 ; Groppetti et al., 2017). Les tailles de portées moyennes par race observées dans notre étude sont résumées dans le tableau 19 et comparées avec les valeurs trouvées dans d'autres études.

Ensuite, plusieurs autres facteurs auraient une influence sur la taille de portée et pourraient intervenir dans cette différence de taille de portée moyenne, par exemple l'âge et le poids de la mère, la saison... (Borge et al., 2011; Groppetti et al., 2015; Šichtař et al., 2016).

Pour ce qui est des résultats sur la mortalité néonatale, étonnamment nous n'avons pas trouvé de différence de mortalité entre 0 et 21 jours entre les différentes catégories de taille de portée, alors qu'il est décrit dans la littérature qu'elle aurait un rôle important (Tønnessen et al., 2012 ; Chastant-Maillard et al., 2017). Selon Tønnessen et al (2012) pour chaque chiot supplémentaire dans la portée, la mortalité néonatale précoce (définie comme la mort au cours de la première semaine de vie dans cette étude) augmentait de 4%, et qu'elle était maximale pour une portée de plus de 12 chiots.

e. Hétérogénéité du poids de naissance intra portée

Notre étude est la première utilisant le coefficient de variation (CV) du poids de naissance au sein de la portée chez le chien. En revanche, ce paramètre est fréquemment utilisé chez le porc.

Notre valeur de CV médian est de 9,7%, alors que dans les études chez le porc, la valeur moyenne du CV tourne plutôt entre 15 % et 21% (Milligan et al., 2002 ; Quesnel et al., 2008). Cette différence peut s'expliquer par la différence de taille de portée moyenne entre l'espèce canine et l'espèce porcine. En effet, les chiens ont en général des portées plus petites que les porcs : la taille de portée chez le chien comme nous l'avons vu se situe en moyenne autour de 5-6 chiots par portée alors qu'une truie a en moyenne 12 porcelets par portée (Quiniou et al., 2002 ; Milligan et al., 2002 ; Quesnel et al., 2008). Or chez le porc, une augmentation d'hétérogénéité du PN au sein de la portée accompagne l'augmentation de la taille de portée.

Ensuite nous avons observé que le coefficient de variation du poids de naissance intra-portée n'avait une influence que sur la mortalité néonatale précoce et non plus sur les périodes suivantes alors que chez le porc il aurait une influence sur la mortalité au sevrage (Milligan et al., 2002). Et si nous avons en effet observé lors de l'étude mono-paramétrique que le CV avait également un impact sur la mortalité entre 2 et 21 jours, ce facteur n'est pourtant pas ressorti dans le modèle multifactoriel. Cela est peut-être dû à la différence de CV moyen chez le chien par rapport au porc (Milligan et al., 2002 ; Quesnel et al., 2008). Les portées de porcelet ont des poids de naissance plus hétérogènes ce qui pourrait expliquer une influence plus importante de l'hétérogénéité du poids de naissance intra-portée sur la mortalité après 2 jours de vie.

Chez le porc, le mélange des porcelets de portées différentes en fonction de leur poids de naissance afin de les homogénéiser ne semble pas toujours conduire à une diminution de la mortalité avant le sevrage (Milligan et al., 2002 ; Heim et al., 2012 ; Camargo et al., 2013). Cette conduite n'a pas été étudiée pour le moment chez le chien car elle nécessite des élevages de taille suffisamment importante pour avoir des chiennes du même format (pour que la production laitière soit suffisante) qui mettent bas en même temps.

Tableau 19 : Comparaison des valeurs moyennes de taille de portée par race de notre étude avec les résultats de différentes publications

Les effectifs correspondent au nombre de portées.

Races de notre étude	Moyenne	Effectifs	Borge et al, 2011		Poinssot, 2011		Belin, 2013		Sichtar et al, 2015		Groppetti et al, 2017	
			Moyenne	Effectifs	Moyenne	Effectifs	Moyenne	Effectifs	Moyenne	Effectif	Moyenne	Effectifs
Beagle	6,0	15	5,5	113								
Berger allemand	6,8	26	6,1	465			6,5	12	6,9	300	6,6	35
Berger australien	7,5	44			7,8	56						
Berger Blanc Suisse	7,1	10										
Bichon Frisé	6,7	26	4,6	192								
Bichon Maltais	5,2	39										
Bouledogue français	4,6	13	4,7	35			4,2	13				
Bouvier bernois	7,3	42	6,4	137			7,8	24				
Boxer	7,0	19	6,6	139			8,3	9				
Bulldog anglais	6,2	21	5,4	37	5,6	34						
Cavalier King Charles	5,3	15	4,1	439	4,9	44	4,2	5				
Chihuahua	3,1	35	3,2	269	3,5	37						
Cocker	5,7	77	5,7	174	6,1	36	5,5	57				
Coton de Tuléar	4,6	36	3,8	27	3,4	44	4,4	37				
Golden Retriever	7,8	63	7,5	291	8,0	21	8,5	15			7,8	19
Jack Russel Terrier	3,9	19	4,4	138							4,5	15
Labrador Retriever	7,7	267	6,9	223	8,1	39	5,7	28			6,0	44
Léonberg	8,1	29	8,4	46								
Lhasa Apso	4,9	37	4,9	34			4,9	23				
Malamute	6,2	17	6,9	49								
Rottweiler	8,3	16	7,4	214			8,0	25				
Shih Tzu	6,0	25	4,2	95			6,2	11				
Spitz nain	3,7	20										
Teckel	3,8	43	4,4	144								
Terre-Neuve	6,1	31			5,9	19						
West Highland White Terrier	5,3	31	3,7	37			5,0	39			4,3	16
Yorkshire Terrier	4,7	28	3,5	35								

f. Présence d'un chiot mort-né dans la portée

Dans notre étude, 28,4% des 1020 portées comportaient au moins un chiot mort-né, ce qui est très supérieur au chiffre de Tønnessen et al. (2012) (15,4% sur 10 810 portées) ou encore des 20% calculés par Chastant-Maillard et al. (2017) sur 37 946 portées.

Dans l'étude de Tønnessen et al. (2012), la présence d'un chiot mort-né dans la portée augmente la mortalité néonatale précoce (0-7 jours). Or dans notre étude, malgré le fait que nous ayons une proportion plus grande de portées avec au moins un mort-né, nous n'avons pas mis en évidence d'influence de ce paramètre sur la mortalité néonatale.

g. Taux de croissance entre 0 et 2 jours

Peu d'études ont travaillé sur le taux de croissance néonatal chez le chien pour le moment. Les taux de croissance entre 0 et 2 jours médians dans notre étude étaient supérieurs à ceux rapportés par Mila et al (2015) sur 477 chiots d'un même élevage, et ce quel que soit le statut des chiots à 21 jours, morts ou vivants (Tableau 20).

Nous avons observé que la croissance entre 0 et 2 jours avait une influence sur la mortalité néonatale tardive, ce qui corrobore les résultats de Mila et al, (2015) indiquant que la croissance entre 0 et 2 jours serait très liée à la prise de colostrum pendant cette période.

Tableau 20 : Comparaison des taux de croissance 0 - 2 jours entre notre étude et celle de Mila et al, 2015.

Les chiffres indiqués entre parenthèses correspondent à l'interquartile

Médiane du taux de croissance entre 0 et 2 jours	Notre étude (n= 5812 chiots) 75 élevages	Mila et al, 2015 (n=477 chiots) 1 élevage
Population totale	5,8 % (-2,8 ; 14,8%)	3,3 % (-4,9 ; 13,2%)
Chiots vivants à 21 jours	7,8 % (0,7 ; 14,8 %)	5,1 % (-2,2 ; 13,2 %)
Chiots morts entre 2 et 21 jours	-6,5 % (-13,7 ; 2,5%)	-11,3 % (-16,7 ; -4,0 %)

CONCLUSION

Le taux de mortalité néonatale étant élevé dans la population canine, entre 3,7% et 6,9% (Indrebø et al., 2007 ; Tønnessen et al., 2012 ; Chastant-Maillard et al., 2017) voire même 9,1% dans notre étude, il est nécessaire de développer des moyens de détection précoce des chiots les plus à risque. Les données issues de cette étude ont pour objectif de permettre aux éleveurs de rapidement identifier quels chiots sont les plus à risque de mortalité néonatale via une méthode rapide, peu coûteuse, peu invasive et facile à réaliser dans l'élevage : la pesée.

En effet, cette étude a pu mettre en évidence une population de chiots particulièrement à risque : ceux ayant un faible poids de naissance, et ce d'autant plus que leur taux de croissance entre 0 et 2 jours est faible et qu'ils proviennent d'une portée avec des poids de naissance très hétérogènes.

Les résultats de ce travail ont fait l'objet de trois communications orales (annexes 1 à 4) et feront l'objet d'un article dans une revue internationale à comité de lecture.

Les seuils de poids de naissance obtenus dans notre étude représentent un premier outil de détection précoce, de même que les courbes de croissances physiologiques obtenues dans une thèse précédente (Lecarpentier et Martinez, 2017). Néanmoins, afin de mieux comprendre les causes de mortalité au sein des élevages et d'améliorer la performance des outils cités, il serait nécessaire de déterminer quels sont les facteurs de risque gestationnels voire même pré-conceptionnels du petit poids de naissance dans l'espèce canine afin de pouvoir éventuellement développer des stratégies de prévention.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, **Sylvie CHASTANT**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Julie BREVAUX** intitulée «**Relation entre le poids de naissance, la croissance précoce, l'hétérogénéité du poids de naissance au sein de la portée et le risque de mortalité néonatale et pédiatrique chez le chien**» et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 17 septembre 2018
Professeur Sylvie CHASTANT
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Jean PARINAUD



Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université Paul Sabatier
Monsieur Jean-Pierre VINEL



Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU
Régine ANDRE-OBRECHT



Mlle Julie BREVAUX
a été admis(e) sur concours en : 2013
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 04/07/2017
a validé son année d'approfondissement le : 18/07/2018
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

BIBLIOGRAPHIE

- Alexander, G. (1974) Birth weight of lambs: Influences and consequences. In: CIBA Foundation Symposium 27 (New Series). « Size at Birth ». Elsevier, Amsterdam, Holland. pp 215-239.
- Allen, W.R., Wilsher, S., Turnbull, C., Stewart, F., Ousey, J., Rossdale, P.D., Fowden, A.L., 2002. Influence of maternal size on placental, fetal and postnatal growth in the horse. I. Development in utero. *Reproduction* 123, 445–453.
- Amosu, A.M., Degun, A.M., 2014. Impact of maternal nutrition on birth weight of babies. *Biomed. Res.* 25, 75–78.
- Argente, M.J., Santacreu, M.A., Climent, A., Blasco, A., 1999. Phenotypic and genetic parameters of birth weight and weaning weight of rabbits born from unilaterally ovariectomized and intact does. *Livest. Prod. Sci.* 57, 159–167.
- Barkhouse, K.L., Van Vleck, L.D., Cundiff, L.V., Buchanan, D.S., Marshall, D.M., 1998. Comparison of sire breed solutions for growth traits adjusted by mean expected progeny differences to a 1993 base. *J. Anim. Sci.* 76, 2287–2293.
- Belin, M., 2013. Croissance et mortalité du chiot en élevage. Thèse de Doctorat vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. 1-81.
- Benoist, G., Jacquemard, F., Leruez-Ville, M., Ville, Y., 2008. Infection congénitale à Cytomégalo virus (CMV). *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 36, 248–260.
- Borge, K.S., Tønnessen, R., Nødtvedt, A., Indrebø, A., 2011. Litter size at birth in purebred dogs—A retrospective study of 224 breeds. *Theriogenology* 75, 911–919.
- Bourcier, J., 2015. Impact de l'équilibre énergétique maternel sur la prolificité et la survie des chiots. Thèse de Doctorat vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- Brooke, O.G., Anderson, H.R., Bland, J.M., Peacock, J.L., Stewart, C.M., 1989. Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors, and psychosocial stress. *Br. Med. J.* 298, 795–801.
- Brown, J.S., Adera, T., Masho, S.W., 2008. Previous abortion and the risk of low birth weight and preterm births. *J. Epidemiol. Community Health* 62, 16–22.
- Caffrey, J.F., Dudgeon, A.M., Donnelly, W.J.C., Sheahan, B.J., Atkins, G.J., 1997. Morphometric analysis of growth retardation in fetal lambs following experimental infection of pregnant ewes with border disease virus. *Res. Vet. Sci.* 62, 245–248.
- Camargo, E.G., Rego, J.C.C., Dias, L.T., Teixeira, R. de A., 2013. Effects of cross-fostering on performance of piglets. *Rev. Bras. Saúde E Produção Anim.* 14, 142–148.
- Canisso, I., Ball, B., Erol, E., Squires, E., Troedson M, 2015. Update on placentitis in mares: diagnosis and treatment. *Proceeding Am. Assoc. Equine Pract. Las Vegas* 1–9.
- Casanueva, E., Viteri, F.E., 2003. Iron and Oxidative Stress in Pregnancy. *Am. Soc. Nutr. Sci.* 133, 1700S-1708S.
- Cawley, R.H., McKeown, T., Record, R.G., 1954. Parental stature and birth weight. *Am. J. Hum. Genet.* 6, 448–456.
- Chastant-Maillard, S., Guillemot, C., Feugier, A., Mariani, C., Grellet, A., Mila, H., 2017. Reproductive performance and pre-weaning mortality: Preliminary analysis of 27,221 purebred female dogs and 204,537 puppies in France. *Reprod. Domest. Anim.* 52, 158–162.

- Chavatte-Palmer, P., Tarrade, A., Rousseau-Ralliard, D., 2016. Diet before and during Pregnancy and Offspring Health: The Importance of Animal Models and What Can Be Learned from Them. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 13, 586.
- Chiolero, A., Bovet, P., Paccaud, F., 2005. Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: the EDEN study. *Swiss Med. Wkly.* 135, 525–530.
- Clausson, B., Lichtenstein, P., Cnattingius, S., 2000. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 107, 375–381.
- CNGOF, 2010. Retard de Croissance Intra-utérin (RCIU). Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Support de cours. Université Médicale Virtuelle Francophone, 1–19.
- Cohen, J., 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. ed. L. Erlbaum Associates, Hillsdale, N.J.
- De Freitas Aiex, L., 2008. Birthweight and growth of New Zealand Thoroughbred foals. Master of Veterinary Studies. Massey University, Palmerston North, New Zealand.
- Delacour, H., Servonnet, A., Perrot, A., Vigezzi, J.F., Ramirez, J.M., 2005. La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principes et principales applications en biologie clinique. *Ann. Biol. Clin.* 63, 145–154.
- Edwards, L.E., Dickes, W.F., Alton, I.R., Hakanson, E.Y., 1978. Pregnancy in the massively obese: course, outcome, and obesity prognosis of the infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 131, 479–483.
- Eilts, B.E., Davidson, A.P., Hosgood, G., Paccamonti, D.L., Baker, D.G., 2005. Factors affecting gestation duration in the bitch. *Theriogenology* 64, 242–251.
- Eixarch, E., Hernandez-Andrade, E., Crispi, F., Illa, M., Torre, I., Figueras, F., Gratacos, E., 2011. Impact on fetal mortality and cardiovascular Doppler of selective ligation of uteroplacental vessels compared with undernutrition in a rabbit model of intrauterine growth restriction. *Placenta* 32, 304–309.
- Elliott, C., Morton, J., Chopin, J., 2009. Factors affecting foal birth weight in Thoroughbred horses. *Theriogenology* 71, 683–689.
- Ergaz, Z., Avgil, M., Ornoy, A., 2005. Intrauterine growth restriction—etiology and consequences: What do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod. Toxicol.* 20, 301–322.
- Etienne, M., 1979. Influence de l'alimentation des truies gravides sur l'évolution des réserves corporelles maternelles et le développement de la portée. *Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique*. pp. 289–302.
- Faraci, M., Renda, E., Monte, S., Di Prima, F.A.F., Valenti, O., De Domenico, R., Giorgio, E., Hyseni, E., 2011. Fetal growth restriction: current perspectives. *J. Prenat. Med.* 5, 31–33.
- Fortier, I., Marcoux, S., Beaulac-Baillargeon, L., 1993. Relation of caffeine intake during pregnancy to intrauterine growth retardation and preterm birth. *Am. J. Epidemiol.* 137, 931–940.
- Fournié, A., Kessler, S., Biquard, F., Parant, O., Connan, L., 2004. Hypotrophie, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale chronique. *Gynécologie-Obstétrique* 1, 97–126.
- Galvin, N.P., Corley, K.T.T., 2010. Causes of disease and death from birth to 12 months of age in the Thoroughbred horse in Ireland. *Ir. Vet. J.* 63, 37–43.

- Gardner, D.S., Buttery, P.J., Daniel, Z., Symonds, M.E., 2007. Factors affecting birth weight in sheep: maternal environment. *Reproduction* 133, 297–307.
- Gardosi, J., 2009. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 23, 741–749.
- Garreau, H., Bolet, G., Larzul, C., Robert-Granié, C., Saleil, G., SanCristobal, M., Bodin, L., 2008. Results of four generations of a canalising selection for rabbit birth weight. *Livest. Sci.* 119, 55–62.
- Gatel, L., Rosset, E., Chalvet-Monfray, K., Buff, S., Rault, D.N., 2011. Relationships between fetal biometry, maternal factors and birth weight of purebred domestic cat kittens. *Theriogenology* 76, 1716–1722.
- Gill, M.A., 2001. Perinatal and late neonatal mortality in the dog. PhD dissertation. Université de Sidney, Australie, 1-190.
- Grangé, G., Jeanpierre, M., Dupont, J.M., 1999. Gènes et retards de croissance intra-utérins. *Médecine sciences* 15, 82–85.
- Groppetti, D., Pecile, A., Palestini, C., Marelli, S., Boracchi, P., 2017. A National Census of Birth Weight in Purebred Dogs in Italy. *Animals* 7, 43, 1-20.
- Groppetti, D., Ravasio, G., Bronzo, V., Pecile, A., 2015. The role of birth weight on litter size and mortality within 24h of life in purebred dogs: What aspects are involved? *Anim. Reprod. Sci.* 163, 112–119.
- Grosso, L.M., Rosenberg, K.D., Belanger, K., Saftlas, A.F., Leaderer, B., Bracken, M.B., 2001. Maternal caffeine intake and intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 12, 447–455.
- Grundy, S.A., 2006. Clinically relevant physiology of the neonate. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 36, 443–459.
- Guyatt, H.L., Snow, R.W., 2004. Impact of Malaria during Pregnancy on Low Birth Weight in Sub-Saharan Africa. *Clin. Microbiol. Rev.* 17, 760–769.
- Heidler, B., Aurich, J.E., Pohl, W., Aurich, C., 2004. Body weight of mares and foals, estrous cycles and plasma glucose concentration in lactating and non-lactating Lipizzaner mares. *Theriogenology* 61, 883–893.
- Heim, G., Mellagi, A.P.G., Bierhals, T., de Souza, L.P., de Fries, H.C.C., Piuco, P., Seidel, E., Bernardi, M.L., Wentz, I., Bortolozzo, F.P., 2012. Effects of cross-fostering within 24h after birth on pre-weaning behaviour, growth performance and survival rate of biological and adopted piglets. *Livest. Sci.* 150, 121–127.
- Hong, C.B., Donahue, J.M., Giles Jr, R.C., Petrites-Murphy, M.B., Poonacha, K.B., Roberts, A.W., Smith, B.J., Tramontin, R.R., Tuttle, P.A., Swerczek, T.W., 1993. Etiology and pathology of equine placentitis. *J. Vet. Diagn. Invest.* 5, 56–63.
- Howie, P.W., 1982. Causes of intrauterine growth retardation. *Br. Med. J.* 285, 156–157.
- Hughes, M.M., Black, R.E., Katz, J., 2017. 2500-g Low Birth Weight Cutoff: History and Implications for Future Research and Policy. *Matern. Child Health J.* 21, 283–289.
- Indrebø, A., Trangerud, C., Moe, L., 2007. Canine neonatal mortality in four large breeds. *Acta Vet. Scand.* 49, S2.
- Ismail, H., Chang, Y.-L., 2012. Sequelae of Fetal Growth Restriction. *J. Med. Ultrasound* 20, 191–200.

- Janssen, P.A., Thiessen, P., Klein, M.C., Whitfield, M.F., MacNab, Y.C., Cullis-Kuhl, S.C., 2007. Standards for the measurement of birth weight, length and head circumference at term, in neonates of European, Chinese and South Asian ancestry. *Open Med.* 1, E74–E88.
- Jeffcott, L.B., Whitwell, K.E., 1973. Twinning as a cause of foetal and neonatal loss in the Thoroughbred mare. *J. Comp. Pathol.* 83, 91–106.
- Johnson, C.A., 2008. High-risk pregnancy and hypoluteoidism in the bitch. *Theriogenology* 70, 1424–1430.
- Kabore, P., Donnen, P., Dramaix-Wilmet, M., 2009. Impact du petit poids de naissance à terme sur la morbidité et la mortalité infantile en milieu rural sahélien. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 22, 121–127.
- Kanaka-Gantenbein, C., Mastorakos, G., Chrousos, G.P., 2003. Endocrine-Related Causes and Consequences of Intrauterine Growth Retardation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 997, 150–157.
- Kangulu, I.B., Ngoy, E.K., Nzaji, M.K., Kalenga Mwenze, P., 2014. Facteurs de risque de faible poids de naissance en milieu semi-rural de Kamina, République Démocratique du Congo. *Pan Afr. Med. J.* 17, 1–5.
- Kind, K.L., 2004. Chronic maternal feed restriction impairs growth but increases adiposity of the fetal guinea pig. *AJP Regul. Integr. Comp. Physiol.* 288, R119–R126.
- Klebanoff, M.A., Mednick, B.R., Schulsinger, C., Secher, N.J., Shiono, P.H., 1998. Father's effect on infant birth weight. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178, 1022–1026.
- Klewitz, J., Struebing, C., Rohn, K., Goergens, A., Martinsson, G., Orgies, F., Probst, J., Hollinshead, F., Bollwein, H., Sieme, H., 2015. Effects of age, parity, and pregnancy abnormalities on foal birth weight and uterine blood flow in the mare. *Theriogenology* 83, 721–729.
- Kramer, M.S., 1987. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull. World Health Organ.* 65, 663–737.
- Kubiak, J.R., Evans, J.W., Potter, G.D., Harms, P.G., Jenkins, W.L., 1988. Parturition in the multiparous mare fed to obesity. *J. Equine Vet. Sci.* 8, 135–140.
- Langer, O., Levy, J., Brustman, L., Anyaegbunam, A., Merkatz, R., Divon, M., 1989. Glycemic control in gestational diabetes mellitus-How tight is tight enough: Small for gestational age versus large for gestational age? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161, 646–653.
- Lassala, A., Bazer, F.W., Cudd, T.A., Datta, S., Keisler, D.H., Satterfield, M.C., Spencer, T.E., Wu, G., 2010. Parenteral Administration of L-Arginine Prevents Fetal Growth Restriction in Undernourished Ewes. *J. Nutr.* 140, 1242–1248.
- Lebas, F., 1974. La mortalité des lapereaux sous la mère - Etude monographique - 1ère partie. *Cuniculture* 1, 8–11.
- Loos, R.J.F., Derom, C., Eeckels, R., Derom, R., Vlietinck, R., 2001. Length of gestation and birthweight in dizygotic twins. *The Lancet* 358, 558–561.
- López, N.J., Smith, P.C., Gutierrez, J., 2002. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J. Dent. Res.* 81, 58–63.
- Luke, B., Dickinson, C., Petrie, R.H., 1981. Intrauterine growth: correlations of maternal nutritional status and rate of gestational weight gain. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 12, 113–121.

- Mabiala-Babela, J.-R., Matingou, V.C., Senga, P., 2008. Facteurs de risque de petit poids de naissance à Brazzaville, Congo. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 36, 795–798.
- Magnus, P., Gjessing, H.K., Skrondal, A., Skjaerven, R.J., 2001. Paternal contribution to birth weight. *J. Epidemiol. Community Health* 55, 873–877.
- Martin, TR., Bracken MB., 1987. The association between low birth weight and caffeine consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol*, 126 (5), 813-821.
- Martinet, L., Legouis, J.-J., Moret, B., 1970. Quelques observations sur la reproduction du lièvre européen (*Lepus europaeus pallas*) en captivité. *Annales de Biologie Animale Biochimie Biophysique*. pp. 195–202.
- Martin-Rosset, W., 1983. Particularités de la croissance et du développement du cheval. *Ann. Zootech.* 32, 109–130.
- McIntire, D.D., Bloom, S.L., Casey, B.M., Leveno, K.J., 1999. Birth Weight in Relation to Morbidity and Mortality among Newborn Infants. *N. Engl. J. Med.* 340, 1234–1238.
- Melandri, M., Alonge, S., Veronesi, M.C., 2016. Factors affecting neonatal bodyweight and growth rate in Great Dane puppies, in: *Proceedings Du 8ème Symposium International Sur La Reproduction Canine et Féline ISCFR*. Paris, France, p. 168.
- Mila, H., 2015. Neonatal period in the dog : Immunological and nutritional determinants for survival. Thèse de l'Institut Polytechnique de Toulouse. 177 pages.
- Mila, H., Feugier, A., Grellet, A., Anne, J., Gonner, M., Martin, M., Rossig, L., Chastant-Maillard, S., 2014. Inadequate passive immune transfer in puppies: definition, risk factors and prevention in a large multi-breed kennel. *Prev. Vet. Med.* 116, 209–213.
- Mila, H., Grellet, A., Feugier, A., Chastant-Maillard, S., 2015. Differential impact of birth weight and early growth on neonatal mortality in puppies. *J. Anim. Sci.* 93, 4436–4442.
- Milligan, B.N., Fraser, D., Kramer, D.L., 2002. Within-litter birth weight variation in the domestic pig and its relation to pre-weaning survival, weight gain, and variation in weaning weights. *Livest. Prod. Sci.* 76, 181–191.
- Million, M., Lepidi, H., Raoult, D., 2009. Fièvre Q : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Médecine Mal. Infect.* 39, 82–94.
- Mir, F., Billault, C., Fontaine, E., Sendra, J., Fontbonne, A., 2011. Estimated Pregnancy Length from Ovulation to Parturition in the Bitch and its Influencing Factors: A Retrospective Study in 162 Pregnancies: Pregnancy Length (Ovulation to Parturition) in the Bitch. *Reprod. Domest. Anim.* 46, 994–998.
- Moon, P.F., Erb, H.N., Ludders, J.W., Gleed, R.D., Pascoe, P.J., 2000. Perioperative risk factors for puppies delivered by cesarean section in the United States and Canada. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 36, 359–368.
- Morresey, P.R., 2005. Prenatal and Perinatal Indicators of Neonatal Viability. *Clin. Tech. Equine Pract.* 4, 238–249.
- Moss, T.J.M., Nitsos, I., Ikegami, M., Jobe, A.H., Newnham, J.P., 2005. Experimental intrauterine *Ureaplasma* infection in sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 192, 1179–1186.
- Murphy, C.C., Schei, B., Myhr, T.L., Du Mont, J., 2001. Abuse: a risk factor for low birth weight? A systematic review and meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.* 164, 1567–1572.
- Ndiaye, O., Fall, A.-L., Guèye-Bâ, M., Guèye, A.-M., Diallo, D., Sylla, A., Guèye, M., Diouf, S., Sall, M.-G., Moreau, J.-C., Bâ, M., Kuakivi, N., 2006. Facteurs de risque associés au petit

- poids de naissance. À propos d'une étude cas-témoin à la maternité du centre hospitalier régional de Thiès (Sénégal). *J. Pédiatrie Puériculture* 19, 153–158.
- Newton, R.W., Hunt, L.P., 1984. Psychosocial stress in pregnancy and its relation to low birth weight. *Br Med J* 288, 1191–1194.
- Nielen, A.L., Janss, L.L., Knol, B.W., 2001. Heritability estimations for diseases, coat color, body weight, and height in a birth cohort of Boxers. *Am. J. Vet. Res.* 62, 1198–1206.
- Ogbu, K.I., Ochai, S.O., Danladi, M.M.A., Abdullateef, M.H., Agwu, E.O., Gyengdeng, J.G., 2016. A review of neonatal mortality in dogs. *Int. J Life Sci.* 4, 451–460.
- Ornoy, A., 2011. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod. Toxicol.* 32, 205–212.
- Ouedraogo Nikiema, L., 2005. Facteurs de risques associés au Retard de Croissance Intra Utérin : étude cas-témoin dans la ville de Ouagadougou (Burkina Faso). Mémoire de Master Santé publique et management de la santé. Université Pierre et Marie Curie.
- Panaye, M., Jolivot, A., Lemoine, S., Guebre-Egziabher, F., Doret, M., Morelon, E., Juillard, L., 2014. Grossesse en insuffisance rénale terminale : épidémiologie, prise en charge et pronostic. *Néphrologie Thérapeutique* 10, 485–491.
- Parant, O., 2009. Syndrome pré-éclampsique. Cours de médecine à l'Université Paul Sabatier de Toulouse III.
- Pladys, P., Labarthe, C., 2003. Le retard de croissance intra-utérin. Référence pour ARC. 1–12.
- Platt, H., 1978. Growth and maturity in the equine fetus. *J. R. Soc. Med.* 71, 658–661.
- Platt, H., 1984. Growth of the equine foetus. *Equine Vet. J.* 16, 247–252.
- Poinssot, M., 2011. Etude des performances de reproduction du chien de race. Thèse pour le Doctorat vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. 135 pages.
- Prud'Hon, M., Rouvier, R., Cael, J., Bel, L., 1969. Influence de l'intervalle entre la parturition et la saillie sur la fertilité et la prolificité des lapin. *Annales de Zootechnie.* 18, 317–329.
- Quesnel, H., Brossard, L., Valancogne, A., Quiniou, N., 2008. Influence of some sow characteristics on within-litter variation of piglet birth weight. *Animals* 2, 1842–1849.
- Quiniou, N., Dagorn, J., Gaudré, D., 2002. Variation of piglets' birth weight and consequences on subsequent performance. *Livest. Prod. Sci.* 78, 63–70.
- Rawlings, J.S., Rawlings, V.B., Read, J.A., 1995. Prevalence of low birth weight and preterm delivery in relation to the interval between pregnancies among white and black women. *N. Engl. J. Med.* 332, 69–74.
- Remacle, C., Bieswal, F., Bol, V., Reusens, B., 2011. Developmental programming of adult obesity and cardiovascular disease in rodents by maternal nutrition imbalance. *Am. J. Clin. Nutr.* 94, 1846S–1852S.
- Rizvi, S.A., Hatcher, J., Jehan, I., Qureshi, R., 2007. Maternal risk factors associated with low birth weight in Karachi: a case-control study. *East. Mediterr. Health J.* 13, 1343–1352.
- Roberfroid, D., Huybregts, L., Lanou, H., Henry, M.-C., Meda, N., Menten, J., Kolsteren, P., Group, M.S., 2008. Effects of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal growth: a double-blind randomized controlled trial in rural Burkina Faso. *Am. J. Clin. Nutr.* 88, 1330–1340.
- Robinson, J.S., Moore, V.M., Owens, J.A., McMillen, I.C., 2000. Origins of fetal growth restriction. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 92, 13–19.

- Romero, R., Oyarzun, E., Mazor, M., Sirtori, M., Hobbins, J.C., Bracken, M., 1989. Meta-Analysis of the Relationship Between Asymptomatic Bacteriuria and Preterm Delivery/Low Birth Weight. *Obstet. Gynecol.* 73, 576–582.
- Rondó, P.H.C., Ferreira, R.F., Nogueira, F., Ribeiro, M.C.N., Lobert, H., Artes, R., 2003. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur. J. Clin. Nutr.* 57, 266–272.
- Rossdale, P.D., 1976. A clinician's view of prematurity and dysmaturity in Thoroughbred foals. *Proc. R. Soc. Med.* 69, 631–632.
- Roussel, S., Hemsworth, P., Boissy, A., Duvaux-Ponter, C., 2004. Effects of repeated stress during pregnancy in ewes on the behavioural and physiological responses to stressful events and birth weight of their offspring. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 85, 259–276.
- Roy-Clavel, E., Picard, S., St-Louis, J., Brochu, M., 1999. Induction of intrauterine growth restriction with a low-sodium diet fed to pregnant rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180, 608–613.
- Sacy, A., Le Treut, Y., Schmidely, P., Chevaux, E., 2010. Caractérisation de l'immatunité des porcelets à la naissance. *Journ. Rech. Porc.* 250–269.
- Salmon-Legagneur, E., 1965. Quelques aspects des relations nutritionnelles entre la gestation et la lactation chez la truie. *Annales de Zootechnie.* 14, 3–137.
- Scott, A., Moar, V., Ounsted, M., 1981. The relative contributions of different maternal factors in small-for-gestational-age pregnancies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 12, 157–165.
- Showstack, J.A., Budetti, P.P., Minkler, D., 1984. Factors associated with birthweight: an exploration of the roles of prenatal care and length of gestation. *Am. J. Public Health* 74, 1003–1008.
- Šichtař, J., Dokoupilová, A., Vostrý, L., Rajmon, R., Jílek, F., 2016. Factors affecting reproductive efficiency in German Shepherd bitches producing litters for Police of the Czech Republic. *Czech J. Anim. Sci.* 61, 578–585.
- Silva, A.A.M., Barbieri, M.A., Gomes, U.A., Bettio, H., 1998. Trends in low birth weight: a comparison of two birth cohorts separated by a 15-year interval in Ribeirao Preto, Brazil. *Bulletin of the World Health Organization*, 76, 73–84.
- Singh, G., Chouhan, R., Sidhu, K., 2009. Maternal factors for low birth weight babies. *Med. J. Armed Forces India* 65, 10–12.
- Skjaerven, R., Bakketeig, L.S., 1989. Classification of small-for-gestational age births: weight-by-gestation standards of second birth conditional on the size of the first. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 3, 432–447.
- Smith, S., Marr, C., Menzies-Gow, N., 2015. The effect of obesity and endocrine function on foal birthweight in thoroughbred mares. *Equine Vet. J.* 47, 2–3.
- Swanson, A.M., David, A.L., 2015. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine. *Placenta* 36, 623–630.
- Tønnessen, R., Borge, K.S., Nødtvedt, A., Indrebø, A., 2012. Canine perinatal mortality: a cohort study of 224 breeds. *Theriogenology* 77, 1788–1801.
- Trangerud, C., Grøndalen, J., Indrebø, A., Tverdal, A., Ropstad, E., Moe, L., 2007. A longitudinal study on growth and growth variables in dogs of four large breeds raised in domestic environments. *J. Anim. Sci.* 85, 76–83.

- Vaezi, A., Haghghi, L., Beigmohammadi, F., Nojomi, M., 2017. Maternal Asthma; Pregnancy, Delivery and Birth Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 16, 92–98.
- Valero de Bernabé, J., Soriano, T., Albaladejo, R., Juarranz, M., Calle, M.E., Martínez, D., Domínguez-Rojas, V., 2004. Risk factors for low birth weight: a review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 116, 3–15.
- Valsamakis, G., Kanaka-Gantenbein, C., Malamitsi-Puchner, A., Mastorakos, G., 2006. Causes of Intrauterine Growth Restriction and the Postnatal Development of the Metabolic Syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1092, 138–147.
- Verma, S., Shrivastava, R., 2016. Effect of maternal nutritional status on birth weight of baby. *J. Contemp. Med. Res.* 3, 943–945.
- Vik, T., Bakketeig, L.S., Trygg, K.U., Lund-Larsen, K., Jacobsen, G., 2003. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender-specific effects on fetal growth. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 17, 324–331.
- Wadhwa, P.D., Sandman, C.A., Porto, M., Dunkel-Schetter, C., Garite, T.J., 1993. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 858–865.
- Walton, A., Hammond, J., 1938. The maternal effects on growth and conformation in Shire horse-Shetland pony crosses. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 125, 311–335.
- Ward, R.J., Wilmet, S., Leggsy, R., Crichton, R.R., 2003. Iron Supplementation During Pregnancy- A Necessary or Toxic Supplement ? *Bioinorg. Chemisoy Appl.* 1, 169–176.
- Wardlaw, T.M., 2004. Low birthweight: country, regional and global estimates. WHO, UNICEF, Geneva : New York.
- Whittaker, S., Sullivan, S., Auen, S., Parkin, T.D.H., Marr, C.M., 2012. The impact of birthweight on mare health and reproductive efficiency, and foal health and subsequent racing performance: Impact of birthweight on mares and foals. *Equine Vet. J.* 44, 26–29.
- Wilsher, S., Allen, W.R., 2003. The effects of maternal age and parity on placental and fetal development in the mare. *Equine Vet. J.* 35, 476–483.
- World Health Organization, 2004. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision 2, 1–201.
- Wu, G., Bazer, F.W., Wallace, J.M., Spencer, T.E., 2006. Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences. *J. Anim. Sci.* 84, 2316–2337.
- Yuan, T., Zhu, Y., Shi, M., Li, T., Li, N., Wu, G., Bazer, F.W., Zang, J., Wang, F., Wang, J., 2015. Within-litter variation in birth weight: impact of nutritional status in the sow. *J. Zhejiang Univ.-Sci. B* 16, 417–435.
- Yves, J., Valerie, V., Katrien, V.H., Guy, M., 2010. Birth Weight in Type 1 Diabetic Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Int.* volume 2010, 1–4.
- Zhu, B.-P., Haines, K.M., Le, T., McGrath-Miller, K., Boulton, M.L., 2001. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes among white and black women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185, 1403–1410.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire envoyé aux éleveurs pour la récolte des données.

Aidez-nous à mieux comprendre la croissance du chien

Madame, Monsieur,

L'unité de Reproduction de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse s'intéresse à la croissance et à la mortalité chez le chiot entre la naissance et l'âge de deux mois. Nous avons deux objectifs :

- établir, par race, des courbes de croissance de référence du chiot entre zéro et deux mois
- étudier, pour chaque race, les relations entre le poids de naissance du chiot, sa croissance durant les deux premiers mois et la mortalité dans l'élevage et la croissance ultérieure.

Ces résultats constitueraient un outil utile dans le suivi de la croissance de vos chiots, et pour l'identification précoce des chiots ayant un risque plus élevé de mortalité.

Quelles informations ?

Si vous pesez vos chiots (quelle que soit la durée et la fréquence de pesée), nous serions donc intéressés par les données que vous avez collectées. En plus des poids, les informations qui nous sont utiles sont : la race du chiot (les chiots doivent être de pure race), sa date de naissance, et si possible les caractéristiques de la portée (nombre de chiots...). Même si le chiot est mort avant l'âge de deux mois, sa courbe de poids ou son poids de naissance nous intéressent ; dans ce cas, indiquez sa date de la mort. Si vous connaissez le numéro d'identification et surtout les coordonnées de la personne qui vous a acheté le chiot, pourriez-vous également nous les indiquer ? Nous contacterons ce propriétaire pour avoir des informations sur le poids actuel du chiot ou du chien à l'âge adulte.

Toutes ces informations dont nous avons besoin sont regroupées dans le questionnaire ci-dessous (si possible à compléter et à renvoyer en même temps que vos données de poids). Les résultats obtenus lors de cette étude seront anonymes. Aucun nom d'éleveur, de propriétaire, ou de chien ne sera associé aux résultats.

Toutes vos portées nées depuis 2005 nous intéressent.

Comment nous faire parvenir vos données ?

Par la voie la plus simple pour vous : sous forme de scan, de photo, sur papier....

Vous pouvez nous renvoyer vos données par email : repro@envt.fr ou par courrier postal :

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Service de Reproduction - Etude Croissance Chiots
23 Chemin des Capelles
B.P. 87614, F-31076 Toulouse cedex 3

Devenir des données

Les résultats ne seront fiables que si nous collectons suffisamment de données. Si c'est le cas, les résultats obtenus seront ensuite diffusés aux clubs de race et dans la presse canine. Ils seront également disponibles dans des thèses de doctorat de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, accessibles en ligne sur le site de l'ENVT (www.envt.fr).

En espérant votre participation et en vous remerciant par avance,

Pr Sylvie CHASTANT
Reproduction
Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Questionnaire – Etude sur la croissance du chien de race

Merci de compléter un questionnaire par portée incluse dans cette étude.

Si vous n'avez pas toutes les informations, laisser la case vide, ce n'est pas un problème

Votre élevage

Nom de votre élevage :

(si vous fournissez les données sur plusieurs portées, notez ensuite uniquement votre nom pour cette partie)

Dans quel pays est votre élevage ?

Adresse électronique :

(facultatif – elle nous sera utile si nous avons besoin de précisions)

Combien de femelles reproductrices sont présentes dans votre élevage ?

Combien de mâles reproducteurs sont présents dans votre élevage ?

Combien de races élevez-vous ?

Combien de chiots naissent en moyenne chaque année dans votre élevage ?

La mère des chiots

Nom :

Race ?

Date de naissance ? Cliquez ici pour entrer une date.

Quel est son poids en kg (hors période de gestation/lactation) :

Combien de portées a-t-elle eu (avant la portée dont vous nous communiquez les poids) :

Le père des chiots

Nom :

Race ?

S'agit-il d'un mâle de l'élevage ?

Date de naissance ? Cliquez ici pour entrer une date.

Quel est son poids en kg ?

La saillie

Date de la première saillie ? Cliquez ici pour entrer une date.

La mise-bas

Date de la mise-bas ? Cliquez ici pour entrer une date.

La mise-bas 1) a été facile 2) a été difficile 3) s'est terminée par une césarienne

Nombre total de chiots nés

Nombre de chiots mort-nés

Nombre de chiots nés-vivants

Les chiots de la portée

Nom du chiot	Né-vivants	Sexe	Poids le jour de la naissance (en g)	Chiot mort avant l'âge de 2 mois ?	Date de la mort	Coordonnées du nouveau maître après la vente (mail, adresse et/ou numéro de téléphone) *
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Cliquez ici pour entrer une date.	<input type="text"/>

* Cette information est importante pour nous car elle nous permettra d'obtenir le poids du chiot à l'âge adulte

Pouvez-vous parallèlement à ce questionnaire nous faire parvenir les données de poids de vos chiots (de la naissance jusqu'à ce que vous ayez décidé d'arrêter de les peser) ?

**Un grand merci encore pour votre participation
Nous vous communiquerons les résultats de cette étude.**

Low birth weight as a risk factor for early neonatal puppy mortality

A. Mugnier^a, J. Brévaux^a, H. Mila^a, F. Lyazrhi^b, C. Mariani^c, A. Adib-Lesaux^c, S. Chastant-Maillard^a, A. Grellet^a,

^a Neocare, ^b Biometrics-Statistics, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 23 chemin des Capelles, 31076 Toulouse Cedex 3, France ^c Royal Canin SAS 650, avenue de la petite Camargue, CS 10309, 30470 Aimargues, France

s.chastant@envt.fr

Adaptation from the totally protected intra-uterine life to an extra-uterine existence is a considerable challenge for the newborn. It has to insure his food intake and is particularly susceptible to environment, pathogens and temperature (1). Despite the progresses of veterinary medicine, neonatal mortality rate from birth to weaning remains stubbornly high in the canine species (around 20%) (2). In numerous species, low birth weight has been identified as a risk factor for neonatal mortality (3). The objectives of this study were (1) to evaluate the relationship between birth weight and puppy mortality during the first two days of life and (2) to determine for each breed, the critical thresholds of birth weight defining puppies at higher risk of death during the first two days of life. Weight data have been recorded by breeders and retrospectively collected for the study on a voluntary basis. Litter size (including stillborn), breed and sex of puppies were recorded. Data processing was performed using Microsoft Excel. We included only puppies from French breeders, with known birth weight and which status at two days (dead or alive) was known. Within-litter birth weight variation was defined through the coefficient of variation (CV, ratio of the standard deviation to the mean). Statistical analyses were performed using R software (version 3.3.2). First, binary logistic regression was fitted to determine factors affecting 0-2 days mortality. Five parameters were included in the model: litter size, birth weight CV, presence of stillborn in the litter, sex and birth weight of the puppy). Receiver operating characteristic (ROC) curves were then plotted by breed to identify birth weight thresholds based on Youden's index. Areas under the ROC curves were calculated to estimate the ability of birth weight to discriminate between puppies of different status, i.e. dead or alive at two days of life. **Results:** Data on 6772 puppies from 27 breeds, 1222 litters and 75 breeders were included. Sex ratio in live-born puppies was 1 (3358 males to 3346 females). Puppy losses during the first two days of life consisted of 221 puppies (3.3%, confidence interval CI: 2.8-3.7%) with variations between breeds (from 0% in Alaskan Malamute to 9.8% in West Highland White Terrier). From all parameters evaluated, only birth weight and within-litter birth weight variation were significantly associated with mortality during the first 48h after birth ($P = 0.002$ et $P < 0.001$ respectively). A significant interaction existed between these two variables: puppies with low birth weight born in a litter with great interpuppy heterogeneity of birth weights are at higher risk of mortality. Birth weight critical thresholds have been established in 13 breeds ($AUC \geq 0.7$). In these breeds, 77% (97/126) of puppies dying during the first two days were of low birth weight. Lhasa Apso puppies with birth weight lower than 166 grams had an increased risk of early neonatal mortality (sensitivity: 88.9%, specificity: 77.1% and $AUC: 0.87$). For Leonberger puppies, the threshold was calculated at 410 grams (sensitivity: 75%, specificity: 86,1% and $AUC: 0,84$). Moreover, in these two breeds, puppies with birth weight higher than the determined threshold were of very high probability to be still alive at 2 days (negative predictive values: 99%). Birth weight critical thresholds, established in 13 breeds, would allow breeders and veterinary practitioners to identify puppies at higher risk of early mortality, providing them with appropriate nursing and medical care.

(1) H. Mila. Neonatal period in the dog: Immunological and nutritional determinants for survival. PhD Diss. University of Toulouse, 2015. (2) S. Chastant-Maillard et al. *Reprod. Domest. Anim.* 2017;52,158-162 (3) G. Wu et al. *J. Anim. Sci.*. 2006;84 (9), 2316.



European Veterinary Society For Small Animal Reproduction
XXI International Congress - Venice (I) - June 22nd-23rd, 2018

21st EVSSAR Congress

Reproduction and Pediatrics in Dogs, Cats and Small Companion Animals

Venice, Italy

Congress Center Terminal 3

22 - 23 June 2018



Editors: Sabine Schäfer-Somi, George Mantziaras, Sebastian Arlt

LE PETIT POIDS DE NAISSANCE : UN FACTEUR DE RISQUE DE MORTALITE CHEZ LE CHIOT

A. Mugnier*, J. Brévaux*, F. Lyazrhi*, H. Mila*, C. Mariani†, A. Adib-Lesaux†, S. Chastant-Maillard*, A. Grellet*

*Neocare, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 23 chemin des Capelles, 31076 Toulouse Cedex 3, France, a.grellet@envt.fr

†Royal Canin SAS 650, avenue de la petite Camargue, CS 10309, 30470 Aimargues, France,

Introduction

La période néonatale constitue un défi majeur pour le chiot qui doit s'adapter à la vie aérienne, assurer sa prise alimentaire et faire face à un environnement dont la température n'est pas régulée et riche en pathogènes[1]. Malgré les progrès de la médecine vétérinaire, la prévalence de mortalité néonatale en élevage canin reste élevée (autour de 10%) [2] avec des facteurs de risque mal connus. Dans de nombreuses espèces, le petit poids de naissance a été identifié comme un facteur de risque important de mortalité néonatale précoce [3, 4]. L'objectif de cette étude était (i) d'estimer l'influence du poids de naissance sur le risque de mortalité des chiots au cours des deux premiers jours de vie et (ii) de déterminer les seuils critiques de poids de naissance par race.

Matériels et méthodes

Les suivis de poids ont été réalisés par les éleveurs et transmis rétrospectivement sur la base du volontariat. Des renseignements sur la portée (taille totale en incluant les mort-nés, dates de saillie et de mise-bas) ont également été collectés grâce à un questionnaire. Les données ont été saisies grâce au logiciel Excel (Microsoft) puis nettoyées et harmonisées. Seuls les chiots issus d'élevages français, pour lesquels étaient indiqués un poids de naissance et le statut (mort ou vivant) à l'âge de deux jours, ont été inclus. L'hétérogénéité des poids de naissance au sein d'une même portée a été définie par le coefficient de variation (CV, rapport entre l'écart-type et la moyenne des poids de naissance).

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 3.3.2). Un modèle de régression logistique a été construit afin de vérifier l'influence du poids de naissance sur la mortalité 0-2 jours. Ensuite, des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été construites par race. Les aires sous les courbes ROC (AUC) ont été calculées pour chaque race et permettent d'évaluer l'efficacité de la mesure du poids de naissance à classer correctement les chiots (morts ou vivants à l'âge de deux jours). Enfin, les seuils critiques de poids de naissance ont été définis en se basant sur l'index de Youden.

Résultats

Vingt-sept races étaient représentées dans la base de données finale contenant 6772 chiots issus de 1222 portées et 75 élevages. L'échantillon présentait un sex ratio de 1 (3358/3346). Le taux de mortalité global entre 0 et 2 jours était de 3,2% (Intervalle de Confiance IC : [2,8-3,7]) et variait entre 0% pour le Malamute et 9,8% pour le West Highland White Terrier. Le taux de mortalité 0-2 jours était influencé par le poids de naissance et l'hétérogénéité des poids de naissance au sein de la portée ($P = 0,002$ et $P < 0,001$ respectivement). Leur interaction intervenait également : un chiot avec un petit poids de naissance au sein d'une portée hétérogène avait significativement plus de risque de mourir que ceux des autres catégories. Les autres facteurs testés (taille de la portée, saison de mise-bas, sexe du chiot, présence d'un mort-né dans la portée) n'influençaient pas le risque de mortalité 0-2 jours.

Des seuils critiques de poids de naissance ont ainsi pu être déterminés pour 13 races pour lesquelles les AUC ont été jugées satisfaisantes ($AUC \geq 0,7$). Parmi les chiots morts au cours des deux premiers jours de vie appartenant aux 13 races, 77% (97/126) présentaient un faible poids de naissance (inférieur ou égal au seuil). A titre d'exemple, chez le Lhasa Apso, un chiot avec un poids de naissance inférieur à 166 grammes avait un risque de mortalité néonatale précoce significativement plus élevé (sensibilité : 88,9% ; spécificité : 77,1% ; AUC : 0,87). Pour le Léonberg, une valeur seuil de 410 grammes a été obtenue (sensibilité : 75% ; une spécificité : 86,1% et AUC : 0,84). Dans tous les cas, les seuils choisis associés à la prévalence relativement faible de la mortalité 0-2 jours permettent d'accorder une bonne confiance à un résultat négatif. Ainsi, si un chiot a un poids supérieur au seuil défini, l'éleveur pourra affirmer avec une bonne confiance (valeurs prédictives négatives de 99% pour le Lhasa Apso et le Léonberg) qu'il ne mourra pas au cours de ses deux premiers jours de vie.

Discussion – Conclusion

Les seuils critiques de poids de naissance, établis pour 13 races, permettront aux éleveurs et aux vétérinaires d'identifier les chiots à risque et donc de mettre en place précocement une prise en charge et/ou un traitement adaptés.

- [1] H. Mila, Neonatal period in the dog: Immunological and nutritional determinants for survival, Thèse INP Toulouse, 2015.
- [2] S. Chastant-Maillard, et al. *Reprod. Domest. Anim.*, vol. 52, p. 158-162, 2017.
- [3] J. S. Fix, Relationship of Piglet birth weight with growth, efficiency, composition, and mortality., PhD Diss. North Carolina State University, 2010.
- [4] G. Wu et al. Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences », *J. Anim. Sci.*, vol. 84, n° 9, p. 2316, 2006.

Breed-specific approach of birth weight as a risk factor for neonatal mortality in the canine species

Mugnier, A.; Brévaux, J.; Mila, H.; Lyazrhi, F.; Mariani, C.; Adib-Lesaux, A.; Chastant-Maillard, S.; Grellet, A.

^a Neocare, ^b Biometrics-Statistics, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 23 chemin des Capelles, 31076 Toulouse Cedex 3, France ^c Royal Canin SAS, 650 avenue de la petite Camargue, CS 10309, 30470 Aimargues, France
a.mugnier@envt.fr

SUMMARY

From the analysis of data from 6771 puppies (27 breeds, 75 breeding kennels), low birth weight was identified as a risk factor for neonatal mortality. Using receiver operating characteristic (ROC) curves, breed-specific critical thresholds were successfully determined for 14 breeds (sensitivity $\geq 75\%$; specificity: 45 – 78%), providing alert criteria for puppies requiring specific nursing.

ABSTRACT

In numerous species, low birth weight has been identified as a risk factor for neonatal mortality. In the canine species, suffering from around 10% of neonatal mortality, the analysis is made complex by the huge interbreed variability in stature. The objectives of this study were (1) to evaluate the relationship between birth weight and puppy mortality during the first three weeks of life (neonatal mortality) and (2) to determine for each breed, the critical threshold of birth weight defining puppies at higher risk of neonatal mortality. Weight data have been recorded by breeders and retrospectively collected for the study on a voluntary basis. Litter size (including stillborn), breed and sex of puppies were recorded. Data processing was performed using Microsoft Excel. Within-litter birth weight variation was defined through the coefficient of variation (CV, ratio of the standard deviation to the mean). Statistical analyses were performed using R software (version 3.3.2). First, generalized mixed model was fitted to determine factors affecting 0-21 days mortality. Bitch and breeding kennel were included as random-effects to control for the correlation of puppies within bitches and kennels. Six parameters were included in the model: size of breeding kennel (number of puppies produced per year: <10; [10-50]; >50), litter size, birth weight CV, presence of stillborn in the litter, sex and birth weight of the puppy. In case of significant interaction between breed and one explanatory variable, the variable was categorized using breed-specific quartiles. Receiver operating characteristic (ROC) curves were then plotted by breed to identify birth weight thresholds based on Youden's index. Areas under the ROC curves were calculated to estimate the ability of birth weight to discriminate between puppies of different status, i.e. dead or alive at 21 days of life. Results: Data on 6771 puppies from 27 breeds, 1218 litters and 75 breeders were included. Puppy losses during neonatal period consisted of 604 puppies (95%CI: 8.3-9.7%) with variations between breeds (from 0% in Alaskan Malamute to 21.5% in Bichon Frise). From all parameters evaluated, three were significantly associated with neonatal mortality: birth weight, within-litter birth weight variation and size of breeding kennel ($P < 0.001$, $P = 0.001$ and $P = 0.002$ respectively). Puppies with low birth weight born in a large breeding kennel and in a litter with great interpuppy heterogeneity of birth weights are the most at-risk puppies. Birth weight critical thresholds have been established in 14 breeds ($AUC \geq 0.7$). In these breeds, 77% (292/371) of puppies dying during the neonatal period were of low birth weight (i.e. with birth weight lower than the determined threshold). For example, for Leonberger puppies, the threshold was calculated at 480 grams (sensitivity: 77.3%, specificity:

65.5% and AUC: 0.84). Puppies with birth weight higher than the determined threshold were of very high probability to be still alive at 21 days (negative predictive values > 90%). Birth weight critical thresholds, established in 14 breeds, would allow breeders and veterinary practitioners to identify puppies at higher risk of neonatal mortality, allowing them to target appropriate nursing and medical care.

Nom : BREVAUX

Prénom : JULIE

Titre : RELATION ENTRE LE POIDS DE NAISSANCE, LA CROISSANCE PRECOCE, L'HETEROGENEITE DU POIDS DE NAISSANCE AU SEIN DE LA PORTEE ET LE RISQUE DE MORTALITE NEONATAL ET PEDIATRIQUE CHEZ LE CHIEN

Résumé : Le taux de mortalité avant le sevrage dans l'espèce canine est très élevé. Pour espérer diminuer cette mortalité en élevage, il est nécessaire de repérer rapidement les chiots les plus à risque de mortalité. Un moyen simple et peu onéreux est de peser les chiots. Cette étude avait pour principal objectif, en plus d'identifier les facteurs de risques de mortalité néonatale chez le chiot, de déterminer par race la valeur seuil de petit poids de naissance en dessous duquel les chiots sont plus à risque de mortalité. Pour cela, les données issues de 6772 chiots issus de 75 élevages français ont été récoltées auprès des éleveurs. La mortalité néonatale précoce (0-2 jours) est influencée par le poids de naissance, l'hétérogénéité du poids de naissance au sein de la portée, l'élevage d'origine et la mère. La mortalité néonatale tardive (2-21 jours) est influencée par le poids de naissance, le taux de croissance entre 0 et 2 jours de vie, l'élevage d'origine et la mère. Des références de valeur seuil de petit poids de naissance ont été déterminées pour 27 races avec une sensibilité allant de 75 à 100% selon les races. Les chiots dont le poids de naissance est inférieur à ce seuil nécessitent une prise en charge spécifique.

Mots-clés : Chiot ; Elevage ; Poids de naissance ; Petit poids de naissance ; Croissance ; Hétérogénéité du poids de naissance au sein de la portée ; Race ; Mortalité ; Mortalité néonatale.

Title : RELATION BETWEEN LOW BIRTH WEIGHT, EARLY GROWTH, BIRTH WEIGHT HETEROGENEITY WITHIN THE LITTER AND RISK OF NEONATAL AND PEDIATRIC MORTALITY IN DOG.

Abstract : Dog mortality rate before weaning is very high. Trying to lower this mortality in breeding facilities require to identify quickly puppies at risk. A simple and inexpensive way is to weight puppies. However, few studies are currently available regarding the low birth weight and early growth in puppies. This study main aims, besides to characterize the risk factors of neonatal mortality in puppy, was to determine the threshold value of low birth weight in each breed, below which puppies might die. Birthweight data from 6772 puppies born in 75 french breeding facilities were gathered. Early neonatal mortality (0-2 days) depends on birth weight, heterogeneity of birth weight within litter, the breeder and the mother. Late neonatal mortality (2-21 days) depends on birth weight, growth rate between day 0 and day 2, the breeder and the mother. Reference low birth weight cut-off value for 27 breed were determine with a sensibility from 75 % to 100% according to the breed. Puppy whose birth weight is lower than this threshold require specific care.

Key words : Puppy ; Breeder ; Birth weight ; Low birth weight ; growth ; heterogeneity of birth weight within litter ; Breed ; Mortality ; neonatal mortality.