



HAL
open science

Évolution de la progestéronémie au cours de la gestation chez la chienne : étude rétrospective à partir des données du CERCA de 2019 à 2022

Camille Réaux

► To cite this version:

Camille Réaux. Évolution de la progestéronémie au cours de la gestation chez la chienne : étude rétrospective à partir des données du CERCA de 2019 à 2022. Médecine vétérinaire et santé animale. 2024. dumas-04808690

HAL Id: dumas-04808690

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04808690v1>

Submitted on 28 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Année 2024

**ÉVOLUTION DE LA PROGESTÉRONÉMIE AU COURS DE
LA GESTATION CHEZ LA CHIENNE : ÉTUDE
RÉTROSPECTIVE À PARTIR DES DONNÉES DU CERCA DE
2019 À 2022**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 26 juillet 2024

par

Camille RÉAUX

sous la direction de

Alain FONTBONNE

JURY

Président du jury :	M. Laurent TIRET	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse :	M. Alain FONTBONNE	Professeur à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Ghita BENCHEKROUN	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire

version mai 2024



Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
Mme	Benchekroun	Ghita	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
Mme	Chastant	Sylvie	Professeur	DPASP
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneç	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Rivière	Julie	Professeur	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Béguin	Jérémy	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Radière	Guéric	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérange	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse Professeur Tiret Laurent, Professeur à l'EnvA

Pour avoir accepté de présider mon jury de thèse. Hommages respectueux.

À mon directeur de thèse Professeur Fontbonne Alain, Professeur à l'EnvA,

Pour son soutien, sa disponibilité, ses relectures attentives ainsi que ses précieux conseils dans l'élaboration de cette thèse, veuillez accepter mes sincères remerciements.

À Mme Benchekroun Ghita, Maître de conférences à l'EnvA,

Pour m'avoir fait l'honneur d'être examinatrice de cette thèse, sincères remerciements.

À M. Tesi Matteo et les cliniciens du CERCA,

Merci de votre soutien et de votre aide pour l'élaboration de cette thèse.

À ma mère, mon père, mon frère et ma sœur, mes grands-parents ainsi que mes tantes, oncles et cousins,

À Manuel, mes amies ainsi que ma belle-famille,

Merci de votre soutien sans faille, de m'avoir épaulée sans jamais douter de moi.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	3
LISTE DES FIGURES	5
INTRODUCTION	7
PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	9
1. Le cycle sexuel de la chienne.....	9
1.1. Puberté chez la chienne	9
1.2. Les étapes du cycle sexuel.....	9
1.2.1. Pro-œstrus.....	10
1.2.2. Œstrus.....	10
1.2.3. Métœstrus.....	11
1.2.4. Anœstrus	11
1.3. L'ovulation et sa détection	12
2. Physiologie de la gestation.....	13
2.1. Durée de la gestation chez la chienne.....	13
2.2. Endocrinologie de la gestation.....	14
2.3. Le diagnostic de gestation	15
3. La progestérone et ses méthodes de dosage.....	15
3.1. Métabolisme de la progestérone.....	15
3.2. Cinétique de la progestérone.....	17
3.3. Les rôles de la progestérone	19
3.4. Méthodes de dosage de la progestérone	19
4. L'insuffisance lutéale de la chienne : mythe ou réalité ?.....	22
4.1. Définition	22
4.2. Éléments de suspicion.....	22
4.3. Causes potentielles développées dans la littérature	23
4.3.1. Insuffisance en hormones lutéotropes (prolactine, relaxine).....	23
4.3.2. Insuffisance lutéale primaire ou dysfonction ovarienne primaire	23
4.3.3. Probable origine génétique de l'insuffisance lutéale primaire	24
4.3.4. Présence d'anticorps anti-progestérone	24
4.3.5. Insuffisance lutéale secondaire à une inflammation endométriale	24
4.4. Épidémiologie	24
4.5. Diagnostic	25
4.6. Traitement de l'insuffisance lutéale et effets secondaires	26
4.6.1. Les différentes formes de progestérone	26
4.6.2. Recommandations dans la prise en charge d'une insuffisance lutéale.....	26
4.6.3. Effets secondaires de l'administration de progestatifs	28

DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE	31
1. Introduction	31
2. Matériel et méthodes	32
2.1. Animaux	32
2.2. Méthode	32
2.3. Prélèvement sanguin et traitement des échantillons	33
2.4. Analyse statistique	33
3. Résultats	34
3.1. Renseignements généraux	34
3.2. Supplémentation	35
3.3. Analyse de la progestéronémie chez les chiennes non supplémentées	37
3.3.1. Courbe de progestéronémie chez les chiennes non supplémentées de l'étude	37
3.3.2. Influence du statut gestationnel sur la progestéronémie	40
3.3.3. Influence de l'âge sur la progestéronémie	41
3.3.4. Influence de la parité sur la progestéronémie	42
3.3.5. Influence du gabarit sur la progestéronémie	43
3.3.6. Influence de la race sur la progestéronémie	44
4. Discussion	46
4.1. Cinétique de la progestéronémie	47
4.2. Facteurs influençant la progestéronémie	47
4.3. Supplémentation en progestérone micronisée	49
CONCLUSION	51
ANNEXE	53
LISTE DES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Intervalles de référence de progestéronémie pour la détection de l'ovulation chez la chienne (Root Kustritz, 2012 ; Feldman et Nelson, 2004).....	12
Tableau 2 : Différentes analyses disponibles dans le commerce pour la détermination quantitative des concentrations de progestérone dans des échantillons sanguins (Conley et al., 2023)	22
Tableau 3 : Principales formes de progestérone utilisées dans le traitement de l'insuffisance lutéale et dosages associés. Production personnelle	27
Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude.	33
Tableau 5 : Races les plus fréquemment rencontrées au CERCA entre avril 2019 et décembre 2022 inclus.	34
Tableau 6 : Progestéronémie en fonction du stade de gestation chez toutes les chiennes gestantes ne recevant pas de supplémentation.....	38
Tableau 7 : Progestéronémie moyenne en fonction du statut gestationnel chez toutes les chiennes non supplémentées de l'étude.	40
Tableau 8 : Progestéronémie moyenne en fonction de l'âge chez les chiennes gestantes non supplémentées.	41
Tableau 9 : Progestéronémie moyenne en fonction de la parité des chiennes gestantes non supplémentées.	42
Tableau 10 : Progestéronémie moyenne en fonction des gabarits chez les chiennes non supplémentées de l'étude.	43
Tableau 11 : Progestéronémie moyenne selon les races entre J19 et J30, comparativement à la progestéronémie toute race confondue. Les données en gras sont significatives	45
Tableau 12 : Progestéronémie moyenne selon les races entre J19 et J30, comparativement à la progestéronémie toute race confondue. Les données en gras sont significatives	46
Tableau 13 : informations sur les chiennes incluses dans l'étude.	53

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique des changements dans les concentrations d'œstradiol circulant, de LH, de progestérone et de prolactine pendant les cycles ovariens de chiennes non gestantes (Concannon et al., 2009).....	9
Figure 2 : Les étapes de la synthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol (Taraborrelli, 2015).....	16
Figure 3 : Représentation schématique des changements endocriniens pendant le cycle ovarien d'une chienne gestante (Concannon et al., 2009).....	17
Figure 4 : Progestéronémie moyenne des chiennes gestantes et non gestantes aux trois périodes (T1 = j11–j19, T2 = j23–j32, T3 = j52–j60 après l'ovulation) pendant la gestation, l'astérisque (*) marquant une progestéronémie significativement différente entre les groupes (Hinderer et al., 2021).	18
Figure 5 : Schéma simplifié illustrant les différences méthodologiques entre les différents dosages immunologiques disponibles dans le commerce. (A) chimiluminescence, (B) électrochimiluminescence, (C) immunofluorescence chromogène et (D) immunofluorescence liée aux enzymes (Conley et al., 2023).....	20
Figure 6 : Incidence de la supplémentation en progestérone des races les plus fréquemment rencontrées au CERCA d'avril 2019 à décembre 2022 inclus. Les pourcentages représentent le taux de chiennes supplémentées dans la race dans notre étude.	35
Figure 7 : période de début de la supplémentation selon le stade de gestation (jours post ovulation).....	36
Figure 8 : Progestéronémie moyenne chez toutes les chiennes de l'étude selon leur stade de gestation et leur statut de supplémentation.	36
Figure 9 : Progestéronémie moyenne en fonction du stade de gestation chez toutes les chiennes gestantes ne recevant pas de supplémentation	37
Figure 10 : répartition des valeurs de progestéronémie selon le stade de gestation chez les chiennes non supplémentées de l'étude.	38
Figure 11 : Progestéronémie moyenne en fonction du stade de gestation chez toutes les chiennes gestantes ne recevant pas de supplémentation, selon les gabarits.	39
Figure 12 : Progestéronémie moyenne en fonction du statut gestationnel chez toutes les chiennes non supplémentées de l'étude.	40
Figure 13 : Progestéronémie moyenne en fonction de l'âge chez les chiennes gestantes non supplémentées.	41
Figure 14 : Progestéronémie moyenne en fonction de la parité des chiennes gestantes non supplémentées.	42

Figure 15 : Progestéronémie moyenne en fonction des gabarits chez les chiennes non supplémentées de l'étude.	43
Figure 16 : Progestéronémie moyenne selon les races entre J19 et J30 , comparativement à la progestéronémie toute race confondue.....	44
Figure 17 : Progestéronémie moyenne selon les races entre J31 et J40 , comparativement à la progestéronémie toute race confondue.....	45

INTRODUCTION

La progestérone est une hormone sécrétée par les corps jaunes ovariens, elle est indispensable au maintien de la gestation chez la chienne mais également chez la femme. L'insuffisance lutéale, ou hypolutéinisme, est définie comme une baisse anormale de la progestéronémie chez une femelle gestante, pouvant être à l'origine de résorptions embryonnaires ou d'avortements, passant parfois pour une infertilité d'origine inexplicée selon le stade de gestation auquel survient cette affection.

L'étiologie est encore mal définie, on suspecte l'implication d'hormones lutéotropes déficitaires sans pouvoir exclure une implication génétique, certaines races comme le Berger Allemand, le Rottweiler ou le Labrador étant surreprésentées dans la littérature. Le diagnostic est délicat et nécessite d'exclure les autres causes d'arrêt de gestation et d'infertilité notamment d'origine infectieuse, endocrinienne, nutritionnelle, iatrogène ou encore traumatique, ce qui rend difficile de déterminer avec exactitude son incidence. De nombreux traitements utilisant une supplémentation exogène à base de progestagènes et/ou de la progestérone sont décrits dans la littérature et utilisés en pratique, souvent empiriquement, par les vétérinaires.

L'objectif de notre étude est d'évaluer la progestéronémie à tous les stades de la gestation, et d'étudier l'influence du statut gestationnel, de la race, du gabarit, de l'âge et de la parité sur la progestéronémie.

Notre travail se compose de deux grands axes de recherche.

La première partie consiste en l'étude bibliographique où sont abordés le cycle sexuel de la chienne, la physiologie de la gestation ainsi que l'étude du métabolisme, de la cinétique et de la biologie de la progestérone. Enfin, nous terminerons cette première partie avec une revue des dernières données publiées sur l'insuffisance lutéale, notamment dans l'espèce canine.

La deuxième partie de notre travail consiste en une étude rétrospective des données recueillies entre 2019 et 2022, avec le suivi en consultation de chiennes venues au CERCA pour un diagnostic de gestation à cette période. Notre objectif est tout d'abord d'étudier l'incidence de la supplémentation en progestérone au CERCA et ses effets sur la progestéronémie. On cherchera également à évaluer les différences physiologiques de progestéronémie selon les races, les gabarits, l'âge et le statut multipare ou primipare, permettant au clinicien d'avoir une décision éclairée sur la supplémentation de ses patients.

PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Le cycle sexuel de la chienne

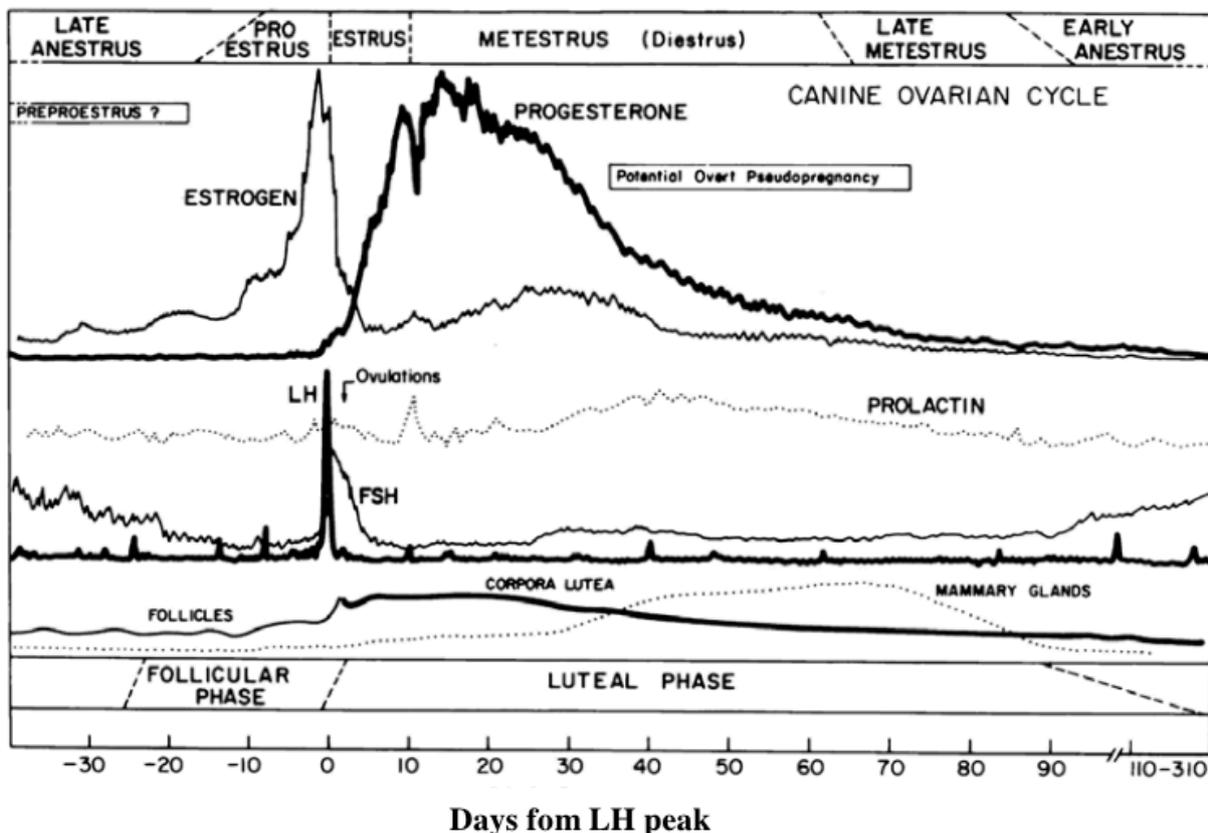
1.1. Puberté chez la chienne

La puberté est une période de transition caractérisée par le développement des caractères sexuels conduisant à l'acquisition des fonctions de reproduction. Une chienne devient pubère en moyenne à l'âge de 9 mois mais cela peut varier entre 6 et 14 mois, selon sa race et son format. En effet, une chienne de petite taille peut être pubère précocement car elle atteindra sa taille adulte plus tôt, tandis qu'une chienne de grande taille à plus longue croissance peut être pubère plus tardivement. En règle générale, la puberté survient lorsque la chienne atteint 80% de sa masse corporelle adulte (England *et al.*, 2010).

1.2. Les étapes du cycle sexuel

La chienne est une espèce à cycle mono-œstrien et non saisonnier. Son cycle se déroule en quatre étapes : le pro-œstrus et l'œstrus (période des chaleurs), le métœstrus (ou diœstrus) et l'anœstrus (Reynaud *et al.*, 2005).

Figure 1 : Représentation schématique des changements dans les concentrations d'œstradiol circulant, de LH, de progestérone et de prolactine pendant les cycles ovariens de chiennes non gestantes (Concannon *et al.*, 2009)



1.2.1. Pro-œstrus

Le pro-œstrus dure en moyenne 9 jours mais peut durer de 5 à 20 jours (Concannon, 2011). Il débute lors de l'apparition de signes visibles d'imprégnation œstrogénique, avec notamment un œdème vulvaire et un écoulement séreux voire sanguin provenant de l'extravasation des globules rouges par des veinules endométriales de l'utérus (Root Kustritz, 2012).

Pendant cette période, les mâles sont attirés par les sécrétions des chiennes en chaleur et peuvent tenter un accouplement, ce que les chiennes refusent.

La progression de l'anœstrus en pro-œstrus est associée à une augmentation de la fréquence des pulses de LH, permettant la croissance terminale des follicules recrutés lors de l'anœstrus (Concannon, 2011). Lors du développement terminal, ces follicules synthétisent et sécrètent des œstrogènes par les cellules de la granulosa, à l'origine des signes cliniques observés (Feldman et Nelson, 2004).

Le pro-œstrus est marqué chez la chienne par une lutéinisation précoce des follicules pré-ovulatoires, un processus par lequel les cellules de granulosa et de la thèque changent morphologiquement et commencent à produire de petites quantités de progestérone avant l'ovulation (Root Kustritz, 2012).

1.2.2. Œstrus

L'œstrus est la période de réceptivité à l'accouplement et dure en moyenne 9 jours, mais peut durer de 5 à 15 jours (Concannon, 2011).

La concentration sérique en œstrogènes augmente grâce à la sécrétion croissante des follicules ovariens en développement pour atteindre un pic environ 24 heures avant l'apparition de l'œstrus. Puis, la concentration en œstrogènes chute, reflétant le processus final de maturation des follicules ovariens. En parallèle, les cellules folliculaires ovariennes commencent à synthétiser la progestérone dès le début de l'augmentation de LH précédant son pic ovulatoire (Concannon, 2011 ; England *et al.*, 2010).

Cette chute de concentration sérique en œstrogènes et la hausse de la progestéronémie par lutéinisation précoce des follicules entraîne une baisse brutale du rapport œstrogènes / progestérone, ce qui permet deux choses : la modification comportementale de la chienne qui accepte désormais l'accouplement, mais surtout une forte rétroaction positive sur l'hypothalamus et l'hypophyse déclenchant le pic de LH pré-ovulatoire (Root Kustritz, 2012 ; Concannon, 2011 ; Feldman et Nelson, 2004)

Cependant, d'autres études plus anciennes suggèrent que c'est l'augmentation sérique de la concentration en œstrogènes qui agirait via une rétroaction positive sur la libération de GnRH, et donc la sécrétion de LH, permettant de provoquer le pic de LH pré-ovulatoire (Concannon *et al.*, 1975 ; de Gier *et al.*, 2006).

Le pic de LH pré-ovulatoire permet l'ovulation environ 48 heures plus tard, et la maturation des ovocytes se produit dans les tubes utérins distaux au minimum 2 jours après l'ovulation (Concannon, 2011). En effet, l'ovocyte est expulsé au stade immature Prophase I et complète sa méiose pendant son séjour dans l'oviducte pour passer au stade Métaphase II (England *et al.*, 2010). Il reste viable et fécondable pendant plusieurs jours, jusqu'à 6 jours après ovulation (Concannon *et al.*, 2009). On définit alors la « période de fécondation » qui est le moment où les ovocytes peuvent être fécondés. Chez la chienne, cette période commence donc 2 jours après l'ovulation et se prolonge en théorie jusqu'à 6 jours après l'ovulation. Cependant en pratique, peu de chienne sont encore fécondables 6 jours post-ovulation puisque le col utérin se referme environ 5 jours après l'ovulation (England *et al.*, 2010). Seules les inséminations intra-utérines pourraient donc être fécondantes après ce stade.

1.2.3. Métoestrus

Le métoestrus débute lorsque l'expression du comportement sexuel cesse et se termine quand la concentration sérique en progestérone diminue sous le seuil nécessaire au maintien de la gestation, soit 1 à 2 ng/mL [3.1 - 6.2 nmol/L] (Root Kustritz, 2012). Pendant cette période, les corps jaunes se développent dans les cavités folliculaires des ovaires rompues lors de l'ovulation, ce qui permet la production continue de progestérone, que la chienne soit gestante ou non. Ceci est une caractéristique des canidés (England *et al.*, 2010).

Curieusement, la durée du métoestrus peut parfois être plus longue chez la chienne non gestante (jusque 79 jours) par rapport à la chienne gestante (62 à 64 jours, soit la durée moyenne de gestation réelle), ce qui s'explique par l'action lutéolytique des prostaglandines lors de l'initiation de la parturition chez la chienne gestante, mécanisme qu'on ne retrouve pas chez la chienne non gestante (Root Kustritz, 2012).

Si la durée du métoestrus peut varier entre les chiennes gestantes et non gestantes, il n'y a pas de différence significative de la concentration sanguine de progestérone jusque 32 jours post ovulation entre les deux groupes (Hinderer *et al.*, 2021). En effet, même si la production de progestérone par le corps jaune d'une chienne gestante est significativement plus élevée que pour une chienne non gestante, cette progestérone est rapidement métabolisée en métabolites fécaux et est également utilisée par le placenta, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques similaires de progestérone entre les deux groupes. On ne peut donc pas utiliser le dosage de progestérone comme méthode de diagnostic de gestation.

1.2.4. Anœstrus

Enfin, l'anœstrus est une période de repos sexuel qui suit la phase lutéale, pouvant durer de 1 à 8 mois. Bien que l'appareil génital semble au repos, des changements histologiques et endocrinologiques se produisent et sont nécessaires à la préparation d'un nouveau cycle (Root Kustritz, 2012).

En effet, la progression de l'anœstrus précoce à tardif chez la chienne est caractérisée par une libération accrue de GnRH par l'hypothalamus (Tani *et al.*, 1996) et une sécrétion d'hormone anti-müllérienne (AMH) par les cellules de la granulosa, jusqu'à 6 jours avant l'ovulation (Walter, 2020). On observe également une augmentation de la sensibilité de

l'hypophyse à la GnRH et de la sensibilité ovarienne aux gonadotrophines que sont l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) (Haafte *et al.*, 1994).

Les concentrations de FSH sériques augmentent pendant l'anœstrus, 100 à 60 jours avant le pic de LH pré-ovulatoire (England *et al.*, 2009). Cette augmentation des concentrations basales de FSH sans augmentation concomitante des concentrations basales de LH est un événement clé dans la folliculogénèse ovarienne et est considéré comme le facteur le plus important dans les premiers stades du développement folliculaire nécessaire à la réalisation d'un nouveau cycle (Kooistra *et al.*, 1999).

1.3. L'ovulation et sa détection

La méthode de référence pour la détection de l'ovulation chez la chienne est le dosage de progestérone. En effet, la particularité de l'espèce canine est la lutéinisation précoce des follicules avant le pic de LH pré-ovulatoire, engendrant une hausse des concentrations sériques en progestérone avant l'ovulation (Verstegen-Onclin et Verstegen, 2008). Un suivi régulier des concentrations en progestérone permet donc de détecter avec précision le jour de l'ovulation (Tableau 1).

Tableau 1 : Intervalles de référence de progestéronémie pour la détection de l'ovulation chez la chienne (Root Kustritz, 2012 ; Feldman et Nelson, 2004)

< 0,5 ng / mL	Anœstrus
0,5 à 2 ng / mL	Pro-œstrus
2 à 4 ng / mL	Pic de LH, œstrus
4 à 10 ng / mL	Ovulation (Feldman et Nelson, 2004)

Ces intervalles de références sont établis pour une méthode de dosage radio-immunologique (RIA, radioimmunoassay) ou de dosage par chimiluminescence (CLIA, chemiluminescence immunoassay). Une étude comparant les deux méthodes de dosage RIA et CLIA a démontré une bonne corrélation entre les deux. Les concentrations de progestérone dans les échantillons analysés à l'aide de la méthode CLIA étaient en moyenne plus élevées de 0,69 ng/mL, une valeur que les auteurs n'ont pas jugée biologiquement importante (Chapwanya *et al.*, 2008). Les coûts relativement plus élevés et les dangers liés à la manipulation des isotopes radioactifs réduisent l'utilisation de la méthode de dosage RIA, en faveur de l'utilisation de la méthode de dosage par chimiluminescence (Root Kustritz, 2012).

Ces intervalles de référence impliquent que pour d'autres analyseurs, les techniques de dosage peuvent être différentes et engendrer des variations dans les valeurs quantitatives de progestérone mesurées. Cette variation doit être prise en compte pour ne pas biaiser le diagnostic du vétérinaire (Gloria *et al.*, 2018).

D'autres méthodes de détection de l'ovulation existent, notamment l'échographie ovarienne. Pendant le pro-œstrus, de multiples structures kystiques folliculaires anéchogènes peuvent

être identifiées, s'agrandissant avec le temps (jusqu'à > 1 cm de diamètre). Les follicules anéchogènes remplis de liquide deviennent brutalement des corps hémorragiques isoéchogènes voire hyperéchogènes au moment de l'ovulation (Davidson et Baker, 2009).

Selon certains auteurs, la méthode échographique est moins fiable que le dosage hormonal car elle peut dépendre de la qualité échographique mais surtout de la technicité de l'opérateur. En effet, la disparition rapide de la cavité folliculaire anéchogène correspondant à l'ovulation n'est pas systématique et parfois aucune rupture folliculaire n'est détectée. Cependant, à partir du pic de LH, un épaississement progressif de la paroi antrale se produit et correspond à un comblement progressif de la cavité anéchogène, caractéristique des corps jaunes postovulatoires (Eker et Salmanoglu, 2006 ; Hayer *et al.*, 1993).

L'utilisation du Doppler-Couleur a aussi été rapportée comme un moyen de détecter le jour de l'ovulation, plus fiable que l'échographie simple. En effet, une étude démontre que la perfusion sanguine du parenchyme ovarien atteint son maximum le jour de l'ovulation, ce qui est visualisé avec l'écho-Doppler par une augmentation significative et quantifiable en pixels de la zone colorée observée (Mansour *et al.*, 2020).

La mesure du pic de LH n'est pas très précise pour déterminer le moment exact de l'ovulation car chez les chiennes, la période d'ovulation varie de 24 heures à plus de 96 heures après le pic pré-ovulatoire de LH (Wildt *et al.*, 1978). Cette méthode reste cependant pratiquée par certains vétérinaires en Amérique du Nord.

2. Physiologie de la gestation

2.1. Durée de la gestation chez la chienne

La chienne a une durée de gestation moyenne de $63,1 \pm 2,1$ jours (Mir *et al.*, 2011). C'est la durée moyenne entre le jour de l'ovulation et le jour de la mise-bas. En pratique, la durée de gestation apparente peut être plus longue ou plus courte à cause de la période fertile (England *et al.*, 2010).

La période fertile représente la durée pendant laquelle une saillie peut être fécondante, de 5 jours avant l'ovulation à 6 jours après l'ovulation environ. De ce fait, si la chienne est saillie avant l'ovulation, la durée de gestation apparente est plus longue en raison de la survie des spermatozoïdes dans l'utérus qui peut aller jusqu'à 7 jours. Si la chienne est saillie après l'ovulation, la durée de gestation apparente est plus courte en raison de la viabilité de l'ovule allant jusqu'à 6 jours post ovulation (Concannon *et al.*, 2009).

2.2. Endocrinologie de la gestation

Après l'ovulation, la progestérone est produite exclusivement par les corps jaunes. Elle est absolument nécessaire pour maintenir la gestation et aucune source placentaire de progestérone n'a été identifiée chez la chienne (Verstegen-Onclin et Verstegen, 2008).

Dans la première moitié de la gestation, les corps jaunes fonctionnent indépendamment du soutien hypophysaire. Au cours de la seconde moitié, des facteurs lutéotropes produits par l'hypophyse, comme la prolactine et éventuellement la LH, sont nécessaires au maintien de la fonction lutéale (Okkens *et al.*, 1986).

Une hormone lutéotrope stimule la production de progestérone tandis qu'une hormone lutéotrophique est nécessaire à la fonction du corps jaune. Chez la chienne, la prolactine est une hormone lutéotrope à partir du 12^{ème} jour de gestation, mais également lutéotrophique à partir du 25^{ème} jour de gestation. En effet, une étude a montré que l'administration d'un anti-prolactinique (un agoniste dopaminergique) a provoqué une chute de la progestéronémie à partir du 12^{ème} jour de gestation, et une lutéolyse à l'origine d'un arrêt de gestation à partir du 25^{ème} jour de gestation (Concannon *et al.*, 2009). Cependant aucun effet stimulant direct de la prolactine sur la sécrétion plasmatique de progestérone n'a été observé, pas plus qu'aucun effet notable sur la sécrétion plasmatique de LH. En effet, la prolactine semble agir en maintenant la durée de vie et la fonction du corps jaune plutôt que par des effets stimulants directs sur la sécrétion de progestérone (Onclin et Verstegen, 1997).

La LH semble être plutôt une hormone lutéotrope. Une étude a montré que l'administration dans la seconde moitié de la gestation de sérum équin anti-LH a provoqué une chute de la progestéronémie de 7 à 24% en 2 jours. Cependant la progestéronémie est revenue dans les normes habituelles en moins de 8 jours (Concannon *et al.*, 1987). Ceci démontre que la LH a plutôt un rôle lutéotrope que lutéotrophique (Onclin et Verstegen, 1997).

La relaxine chez les chiennes semble être entièrement d'origine placentaire, c'est pourquoi elle est la seule protéine spécifique connue à l'heure actuelle associée à la gestation chez le chien (Concannon *et al.*, 2009). Les concentrations sanguines de relaxine placentaire sont détectables à partir du 25^{ème} jour de gestation et atteignent des concentrations maximales (5 ng/mL) en fin de gestation (40 à 50 jours de gestation) (England *et al.*, 2010). L'augmentation de la relaxine est observée en même temps ou juste avant l'augmentation de la prolactine. Le rôle de la relaxine n'est pas encore clair, mais elle pourrait jouer un rôle majeur dans la stimulation de la sécrétion de progestérone en agissant directement au niveau du corps jaune, ou indirectement en augmentant la production de prolactine (Concannon *et al.*, 2009 ; Verstegen-Onclin et Verstegen, 2008).

Récemment, l'insuline a été décrite comme un autre facteur lutéotrope chez la chienne, capable d'augmenter l'absorption du glucose dans les cellules lutéales et de contribuer à la biosynthèse des stéroïdes (Sousa *et al.*, 2016). La prostaglandine E2 produite localement est également un puissant facteur lutéotrope dans la première moitié du méoestrus, stimulant l'expression des récepteurs à la prolactine et favorisant l'expression de facteurs prolifératifs vasoactifs et immunomodulateurs. Ceux-ci, à leur tour, contribuent tous à la formation et au maintien du corps jaune de la chienne (Papa et Kowalewski, 2020).

Enfin, la régression lutéale initialement lente à partir du 30^{ème} jour de gestation environ, est accélérée par la lutéolyse prépartum soudaine, associée à une forte augmentation des

concentrations sanguines de PGF2 α d'origine placentaire. Cette PGF2 α cible les récepteurs PGF2 α lutéaux exprimés de manière constitutive et, ainsi, détruit activement le corps jaune (Kowalewski, 2014).

2.3. Le diagnostic de gestation

La palpation de l'abdomen peut se pratiquer entre le 25^{ème} et le 35^{ème} jour de gestation. Dans une étude, elle s'est avérée sensible à 87% pour détecter les chiennes gestantes et à 73% pour détecter les chiennes non gestantes (Allen et Meredith, 1981). Cependant des précautions doivent être prises pour ne pas léser les ampoules fœtales. Les difficultés majeures rencontrées sont de différencier un utérus gravide d'un utérus dilaté par un contenu, notamment lors de pyométre (Johnson, 2008) mais aussi de palper avec précision l'utérus d'un chien de grande taille ou en surpoids (Toal *et al.*, 1986).

L'échographie est le moyen le plus fiable et précoce pour établir un diagnostic de gestation. La technique la plus utilisée est le mode B (échographie en temps réelle), qui permet d'évaluer le nombre de vésicules embryonnaires, leur vitalité et d'évaluer les structures intra abdominales voisines. Les vésicules embryonnaires sont visibles dès le 19^{ème} ou 20^{ème} jour de gestation, mais elles peuvent être masquées par des gaz intestinaux au début de la gestation. C'est pourquoi il est recommandé que les chiennes ne soient diagnostiquées qu'à partir du 25^{ème} jour de gestation, ce qui permet une meilleure précision du diagnostic, estimée à 99% (Bondestam *et al.*, 1984 ; Lopate, 2008).

En fin de gestation, la radiographie est la méthode la plus efficace pour le comptage des fœtus avec une précision de 93% (Toal *et al.*, 1986 ; Lopate, 2008). Cependant elle donne moins d'informations sur la viabilité des fœtus que l'échographie (Root Kustritz, 2005). Pour réaliser la radiographie, il faut attendre que la minéralisation squelettique débute. Le crâne est visible à partir du 45^{ème} jour de gestation et les autres parties du fœtus se minéralisent de façon différée dans le temps (Lopate, 2008).

Enfin, le dosage de la relaxine sanguine peut être utilisé à partir du 25^{ème} jour de gestation. En effet, les chiennes gestantes présentent une augmentation significative de leur concentration de relaxine comparativement aux chiennes non gestantes (Concannon *et al.*, 2001).

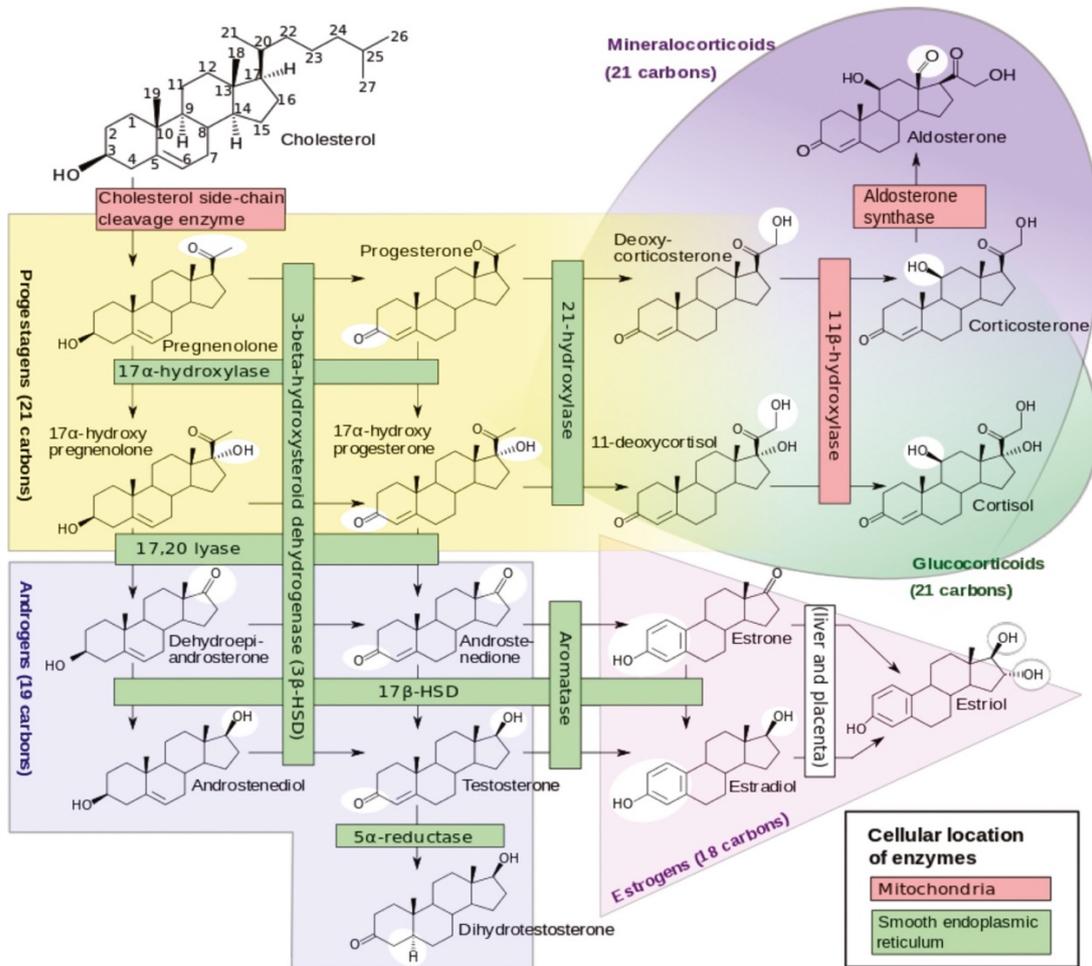
3. La progestérone et ses méthodes de dosage

3.1. Métabolisme de la progestérone

La progestérone fait partie des progestagènes, substances permettant de mener à terme une gestation. Toutes les hormones stéroïdes (dont la progestérone) sont synthétisées à partir du cholestérol au cours de la stéroïdogenèse (voir figure 2). Le cholestérol, transporté dans le plasma sous forme de lipoprotéines de basse densité (LDL) interagit avec les récepteurs membranaires et est internalisé dans les vésicules puis fusionné avec les lysosomes. Les hydrolases lysosomales permettent la libération intracellulaire de cholestérol sous forme libre, qui est transporté dans les mitochondries pour être ensuite converti en prégnénolone. La prégnénolone libérée par les mitochondries sous l'action du cytochrome P450 peut suivre deux voies métaboliques (Taraborrelli, 2015) :

- La voie Δ^5 -hydroxystéroïde, qui conduit à la synthèse de la 17 α -hydroxyprégnénolone, de la déhydroépiandrostérone (DHEA) et de l'androstènediol, constituant la principale voie métabolique au niveau des glandes surrénales,
- La voie Δ^4 -cétostéroïde, qui conduit à la synthèse de 17 α -hydroxyprogestérone et d'androstènedione, caractéristique des cellules du corps jaune de la granulosa (Figure 2).

Figure 2 : Les étapes de la synthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol (Taraborrelli, 2015)



Alors que la progestérone produite par les gonades est principalement transportée dans le sang afin d'y exercer sa fonction biologique, la progestérone d'origine surrénalienne est en grande partie convertie en glucocorticoïdes et en androgènes. 10% de la progestérone sanguine est liée à la transcortine (ou CBG, de l'anglais corticosteroid binding globulin) et à l'albumine sérique. Seule une très faible fraction (2,5%) est non liée. La progestérone a une demi-vie relativement courte dans l'organisme, de seulement cinq minutes (Taraborrelli, 2015). Cependant l'absorption de progestérone exogène peut être considérablement améliorée par la micronisation de la progestérone (qui est un processus physique réduisant la taille des particules à une taille inférieure à 10 microns) et l'adjonction d'un excipient huileux améliorant la qualité et l'intensité de l'absorption digestive jusqu'à la huitième heure après l'administration (Hargrove *et al.*, 1989).

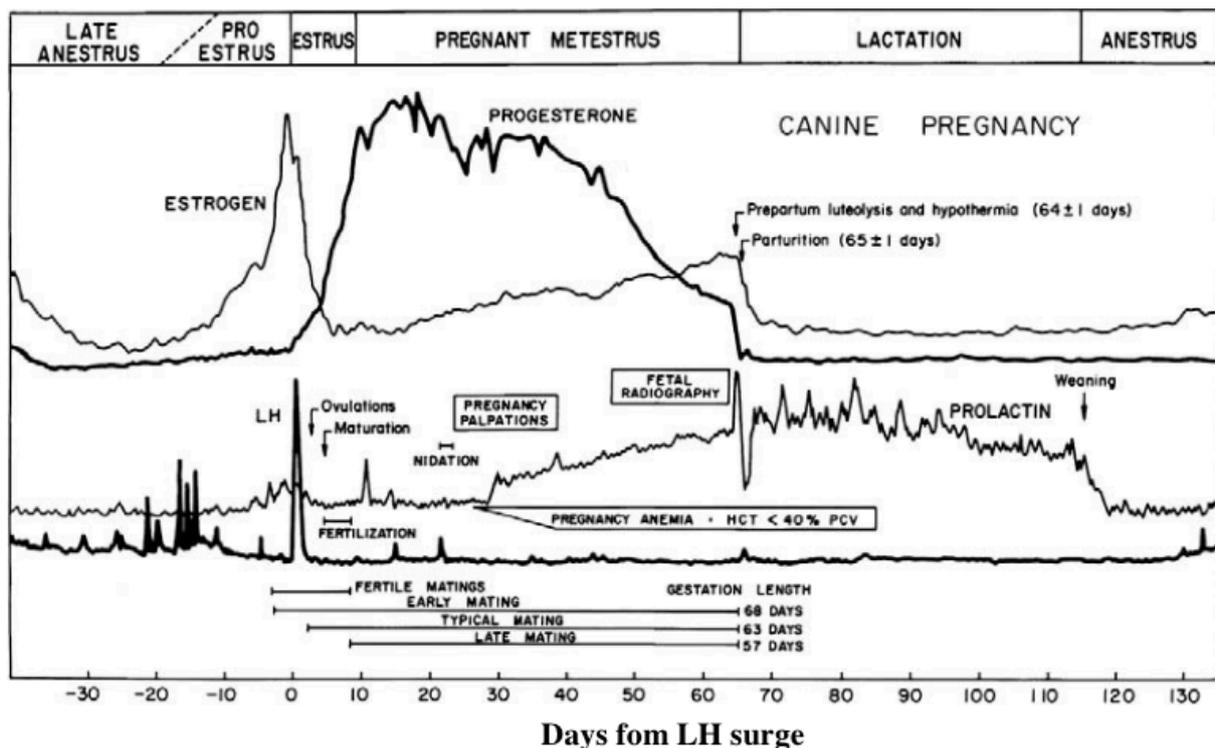
La progestérone subit le cycle entéro-hépatique aboutissant aux 5 α et 5 β -prégnandiols qui sont conjugués avant d'être éliminés dans les urines. Le métabolite urinaire prédominant est le glucuronide du 5 β -prégnane-3 α , 20 α -diol. Mais il ne représente que 15 à 25 % de la progestérone produite dans l'organisme. D'autres voies mineures de métabolisme sont possibles et aboutissent à la 20 α -hydroxyprogestérone et à la désoxycorticostérone (DOC). Durant la phase lutéale, pendant la gestation et lors de l'administration de progestérone exogène, la plupart des DOC circulants proviennent de cette voie et peuvent constituer un effet secondaire indésirable par leur effet minéralocorticoïde (Taraborrelli, 2015).

3.2. Cinétique de la progestérone

Chez la chienne, la source principale de progestérone est l'ovaire, mais de petites quantités peuvent également être sécrétées par le cortex surrénalien (Chastant *et al.*, 2014).

Selon Becher et ses collègues, les concentrations de P4 devraient être supérieures à 20,0 ng/mL entre le 10^{ème} et 30^{ème} jour de gestation, supérieures à 5,0 ng/mL entre le 30^{ème} et 45^{ème} jour et supérieures à 1,5 ng/mL entre le 45^{ème} et 58^{ème} jour de gestation (Becher *et al.*, 2010).

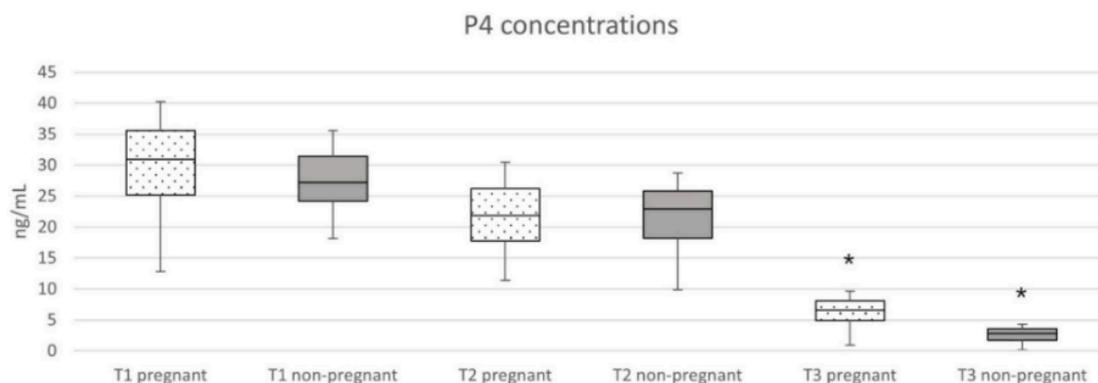
Figure 3 : Représentation schématique des changements endocriniens pendant le cycle ovarien d'une chienne gestante (Concannon *et al.*, 2009).



Une étude plus récente a suivi les concentrations en progestérone pendant la gestation chez 126 chiennes de races différentes (Hinderer *et al.*, 2021). La progestéronémie a été mesurée par chimiluminescence à 3 périodes définies par les auteurs : T1 entre le 11^{ème} et le 19^{ème} jour de gestation (étude de l'implantation embryonnaire), T2 entre le 23^{ème} et le 32^{ème} jour de gestation (étude de la fonction lutéale précoce) et T3 entre le 52^{ème} et le 60^{ème} jour de gestation (étude de la fonction lutéale tardive). Leurs résultats montrent que le pic de progestéronémie chez les chiennes gestantes est atteint à T1, et non pas entre le 20^{ème} et le 35^{ème} jour de

gestation comme le démontrent d'autres études (Verstegen-Onclin et Verstegen, 2008). De plus, aucune différence significative de progestéronémie n'a été mesurée entre les chiennes gestantes et non gestantes pour les périodes T1 et T2. Cependant à la période T3, les femelles gestantes présentaient des concentrations en progestérone significativement plus élevées que les femelles non gestantes (Hinderer *et al.*, 2021).

Figure 4 : Progestéronémie moyenne des chiennes gestantes et non gestantes aux trois périodes (T1 = j11–j19, T2 = j23–j32, T3 = j52–j60 après l'ovulation) pendant la gestation, l'astérisque (*) marquant une progestéronémie significativement différente entre les groupes (Hinderer *et al.*, 2021).



Enfin, parmi les femelles gestantes, 28 ont montré une baisse de plus de 10 ng/mL de T1 à T2, dont 14 ont eu une diminution de plus de 15 ng/mL. Toutes ces chiennes ont poursuivi normalement leur gestation et n'ont présenté aucun signe d'arrêt de gestation. De la même manière à T3, sur 80 chiennes gestantes 18 avaient des concentrations de P4 inférieures à 5 ng/mL, mais ont tout de même continué leur gestation sans problème. Ces résultats démontrent que des concentrations supposées faibles de P4 n'induisent pas nécessairement un arrêt de gestation (Hinderer *et al.*, 2021).

La thèse de Magali Szikola (2001) a étudié la cinétique de la progestéronémie lors d'une supplémentation en progestérone micronisée (Utrogestan®) chez plusieurs chiennes venues au CERREC entre 1996 et 2000. Son étude démontre que lorsque l'Utrogestan® est administrée par voie orale sans la prise simultanée d'un repas, la progestérone est absorbée très rapidement (pic de progestéronémie 2 heures après la prise et progestéronémie basale 6 heures après la prise d'une gélule de 100mg). Plus la dose administrée est élevée, plus la progestéronémie atteinte est haute et plus longtemps elle se maintient à des valeurs importantes. La biodisponibilité totale de l'hormone est accrue lorsque les capsules sont avalées en même temps qu'un repas (pic de progestéronémie 30 minutes à 1 heure après la prise et progestéronémie basale 4 heures après la prise d'une gélule de 100mg).

Avec une administration unique, les concentrations plasmatiques en progestérone se maintiennent élevées pendant un délai trop bref pour que ce type d'administration puisse se réaliser une fois par jour. L'administration répétée des capsules (au rythme d'au moins trois fois par jour) permet un effet cumulatif et intéressant dans la prise en charge d'une insuffisance lutéale (Szikola, 2001).

3.3. Les rôles de la progestérone

La progestérone est absolument nécessaire pour maintenir la gestation. En effet, la gestation peut être soutenue artificiellement par l'administration de progestérone chez des chiennes ovariectomisées (Verstegen-Onclin et Verstegen, 2008). Selon certains auteurs, la concentration plasmatique de progestérone doit être au minimum de 2 ng/mL pour maintenir la gestation (Becher *et al.*, 2010). La progestérone exerce son action après liaison à un récepteur spécifique qui est présent dans le myomètre, les trompes, l'hypophyse, l'hypothalamus, le cortex cérébral, le vagin, les glandes mammaires, les testicules, le thymus et les cellules musculaires des artères utérines. La synthèse de ce récepteur étant stimulée par les œstrogènes, l'action de la progestérone ne peut se manifester qu'après celle des œstrogènes. Les fonctions de la progestérone sont multiples :

La progestérone réalise un rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire sur la sécrétion de GnRH. Ceci module la sécrétion de nombreuses hormones comme la FSH et la LH avec pour conséquence d'empêcher les chaleurs et l'ovulation (Feldman et Nelson, 2004).

Les contractions utérines sont significativement réduites par la progestérone qui séquestre les ions calcium, assurant une relaxation du myomètre et donc l'immobilité utérine pendant la gestation (Ferron, 2021).

L'endomètre exprime à sa surface des molécules d'adhésion masquées par du mucus, empêchant l'implantation. La progestérone réduit la production de ce mucus et augmente l'expression des molécules d'adhésion, ce qui facilite donc l'implantation de l'embryon (Halasz et Szekeres-Bartho, 2013).

La progestérone assure également la production de facteurs nutritifs locaux permettant la survie de l'embryon. Elle stimule l'activité enzymatique d'une phosphatase acide créant une accumulation de glycogène, de mucopolysaccharides et de lipides, éléments nutritifs pour l'embryon (Ferron, 2021).

Enfin, la progestérone favorise la tolérance immunitaire de l'embryon en inhibant les réponses immunitaires maternelles délétères (Halasz et Szekeres-Bartho, 2013) et permet la croissance et le développement des glandes mammaires permettant le démarrage de la lactation immédiatement après la parturition (Gayraud, 2018).

Plus récemment, il a été découvert que la progestérone a un rôle crucial péri-ovulatoire dans la maturation ovocytaire et de stimulation du relargage de spermatozoïdes à partir des cryptes endométriales, favorisant ainsi la fécondation (Reynaud *et al.*, 2015).

3.4. Méthodes de dosage de la progestérone

La progestérone peut être dosée relativement facilement à partir d'une prise de sang dans toutes les espèces, cependant il est important de comprendre que les valeurs quantitatives obtenues peuvent différer selon l'analyseur et donc la technique utilisée. Cela implique que de petites variations suffisent à influencer les décisions du vétérinaire concernant les jours d'insémination ou le moment propice à une césarienne (Conley *et al.*, 2023).

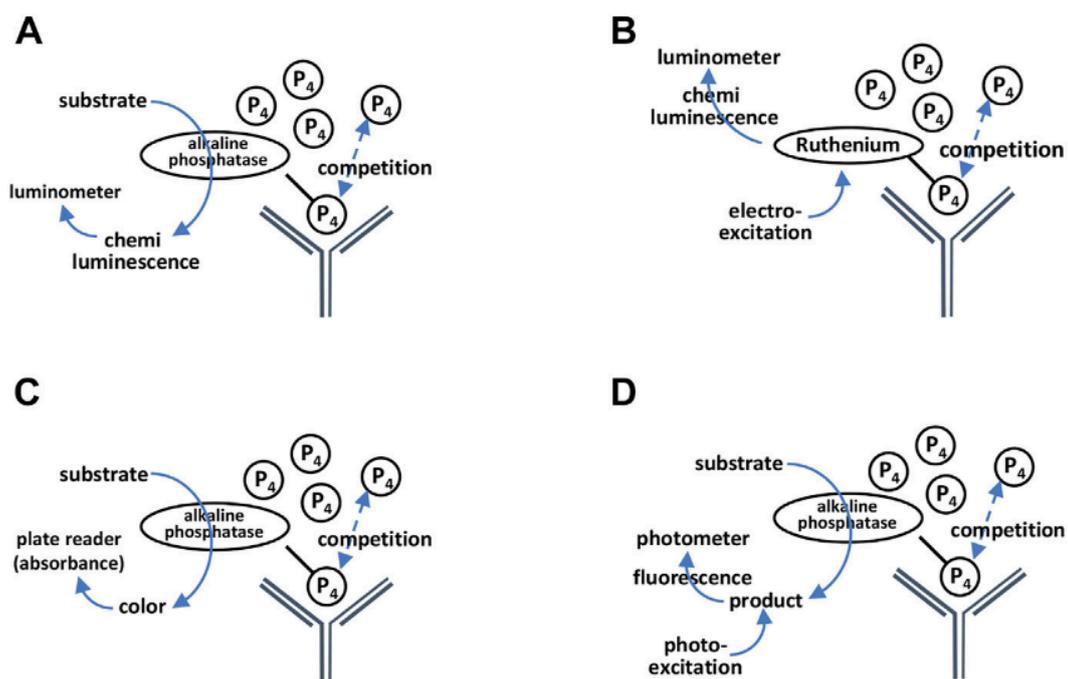
La technique de dosage radio-immunologique (RIA, radioimmunoassay) était considérée comme la méthode de référence pour estimer la concentration de progestérone circulante et donne les intervalles de référence pour le suivi de l'ovulation chez la chienne, évoqués dans le paragraphe 1.3. Cependant les coûts relativement plus élevés des analyses en laboratoire et les dangers liés à la manipulation des isotopes radioactifs réduisent l'utilisation commerciale de ce test (Gloria *et al.*, 2018).

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (CL-SM) a été proposée comme référence absolue. Comme la CL-SM n'est généralement pas disponible dans les laboratoires vétérinaires de référence, un immunodosage par chimiluminescence (CLIA, chemiluminescence immunoassay) sur des analyseurs comme IMMULITE® ou ELECSYS® est plus largement utilisé.

Le dosage immunologique par chimiluminescence (CLIA, chemiluminescence immunoassay) est une technique immunologique dans laquelle le marqueur est une molécule lumineuse. Le luminophore est activé par une réaction chimique faisant intervenir une enzyme (alcaline phosphatase, figure 5) permettant l'activation de la réaction à l'origine de l'émission de la luminescence (Ferron, 2021).

D'autres techniques utilisant aussi le dosage immunologique ont été développées, mais il existe des différences dans les procédures et les réactifs qu'ils utilisent, générant des résultats différents. Ces différentes techniques, autres que le dosage immunologique par chimiluminescence, sont le dosage immunologique par électro-chimiluminescence (E-CLIA, electrochemiluminescence immunoassay), le dosage immunologique chromogénique ou par colorimétrie (CIA, colorimetric or chromogenic immunoassay) et le dosage par immunofluorescence lié à une enzyme (ELFA, enzyme-linked immunofluorescence assay) (Conley *et al.*, 2023). Elles sont explicitées dans le schéma ci-dessous (Figure 5).

Figure 5 : Schéma simplifié illustrant les différences méthodologiques entre les différents dosages immunologiques disponibles dans le commerce. (A) chimiluminescence, (B) électro-chimiluminescence, (C) immunofluorescence chromogène et (D) immunofluorescence liée aux enzymes (Conley *et al.*, 2023).



L'étude de Bilbrough et Glavan, 2019, a montré une excellente corrélation entre l'IMMULITE 2000 et la méthode de référence CL-SM, mais la présence d'un biais proportionnel pour l'IMMULITE® 2000 (pente = 0,75) impliquant d'ajuster les intervalles de références pour la prise de décision clinique. La multiplication du résultat donnée par l'IMMULITE® 2000 par 1,25 fournira une estimation du résultat de la méthode de référence (Bilbrough et Glavan, 2019).

L'étude de Tal *et al.*, 2020, étaye également cette observation en comparant les valeurs obtenues par l'IMMULITE® 2000 avec l'ancienne méthode de référence RIA. L'IMMULITE® 2000 fournirait en moyenne des valeurs de P4 plus basses, d'environ 60% de la valeur mesurée avec la méthode RIA. L'ovulation se produisant lorsque la concentration en progestérone est d'environ 5 ng/mL (entre 4 et 10ng/mL avec la méthode RIA), le résultat donné par l'IMMULITE® 2000 peut être faussement bas par rapport à la méthode RIA, ce qui peut induire en erreur la prise de décision clinique concernant le moment de l'ovulation ou de l'insémination. Cela renforce l'idée que l'intervalle de référence doit être ajusté par rapport à la méthode de référence RIA pour l'IMMULITE. Cette étude a également étudié la corrélation entre la méthode RIA et l'ELECSYS® (CLIA), les deux méthodes donnant des valeurs similaires et interchangeables (Tal *et al.*, 2020).

Deux des composants clés de la plupart des dosages immunologiques sont l'anticorps primaire (antisérum polyclonal ou monoclonal) et la courbe standard du test.

Pour stimuler la génération d'anticorps utilisés dans les dosages immunologiques, le stéroïde cible (qui n'est que très peu immunogène) doit être conjugué à un groupe chimique immunogène ou à une protéine (albumine sérique bovine par exemple) pour améliorer la stimulation immunitaire. L'anticorps primaire (monoclonal) ou les antisérums (polyclonal) produits pour le test reconnaissent l'analyte cible (par exemple, la progestérone), mais il peut y avoir une réaction croisée avec d'autres stéroïdes. Ces réactions croisées doivent être connues et explicitées pour éviter toute confusion dans l'interprétation de résultats (par exemple lors de traitement à la prednisolone, la progestéronémie peut être artificiellement augmentée pour certaines techniques) (Conley *et al.*, 2023).

L'autre composante majeure est la courbe standard, définie comme une méthode permettant de quantifier avec précision la concentration d'une substance (la progestérone) dans un échantillon inconnu, en comparant l'inconnu à un ensemble d'échantillons standards de concentration connue. Plus il y a de points représentant des concentrations différentes, meilleure est l'estimation quantitative, bien que la précision diminue à des concentrations plus faibles et plus élevées à mesure que les courbes ajustées deviennent moins linéaires (Conley *et al.*, 2023).

Quelques analyseurs actuellement commercialisés et utilisant différentes techniques de dosages sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2 : Différentes analyses disponibles dans le commerce pour la détermination quantitative des concentrations de progestérone dans des échantillons sanguins (Conley *et al.*, 2023)

Instrument	Accessibility	Assay Type	Antibody	Assay Signal Detection	Recommended Sample	Range (ng/mL)
IMMULITE (CLIA)	Reference laboratory	Immunoassay	Rabbit polyclonal	Chemiluminescence (CLIA)	Serum (not plasma)	0.2–40
Elecsys (E-CLIA)	Reference laboratory	Immunoassay	Biotinylated monoclonal	Electrochemiluminescence (E-CLIA)	Serum, plasma	0.05–60
Catalyst (CIA)	Point of care	Immunoassay	Unknown antibody	Chromogenic/colorimetric (CIA)	Serum (not serum separator), plasma	0.2–20
MINI VIDAS (ELFA)	Point of care	Immunoassay	Monoclonal	Enzyme-linked fluorescence (ELFA)	Serum, plasma	0.25–80
Tosoh (ELFA)	Point of care	Immunoassay	Unknown antibody	Enzyme-linked fluorescence (ELFA)	Serum, plasma (not EDTA or citrate)	0.5–45

De nombreuses études prouvent donc que les valeurs de progestérone peuvent varier selon les analyseurs et les techniques utilisées, d'autant plus que la concentration de progestérone mesurée est haute (Conley *et al.*, 2023). Par conséquent, il est conseillé de réaliser le suivi de progestéronémie pendant la gestation avec le même analyseur pour ne pas avoir de décisions cliniques erronées. Pour le suivi de chaleurs, les valeurs obtenues sont à mettre en lien avec l'intervalle de référence spécifique à l'analyseur, le contexte clinique et la cinétique de la progestéronémie obtenue sur plusieurs jours d'analyses sanguines.

4. L'insuffisance lutéale de la chienne : mythe ou réalité ?

4.1. Définition

L'insuffisance lutéale est caractérisée par une diminution prématurée de la progestéronémie pouvant aboutir à un arrêt de gestation pendant la phase lutéale (Krachudel *et al.*, 2013). Comme évoqué précédemment, la progestérone est impliquée dans le développement de l'endomètre, favorise l'intégrité placentaire et inhibe la motilité utérine. On comprend donc que des concentrations sous un certain seuil pourraient vraisemblablement conduire à un arrêt de la gestation. Ceci peut survenir à n'importe quel stade de la gestation car chez la chienne, il n'y a pas de relais placentaire pour la sécrétion de progestérone (Görlinger *et al.*, 2005).

4.2. Éléments de suspicion

Chez les chiennes suspectées d'insuffisance lutéale, on peut observer un raccourcissement de l'intervalle inter-œstrus de 3 à 5 mois en raison des phases lutéales raccourcies (Günzel-Apel *et al.*, 2006). Un arrêt de gestation après un diagnostic de gestation positif peut être également un signe, à condition d'en avoir exclu toutes les autres causes, explicitées plus loin dans cet ouvrage. Il n'est pas rare qu'une première gestation se déroule sans encombre et que les problèmes surviennent lors des gestations suivantes (Becher *et al.*, 2010).

Cependant les arrêts de gestation ne sont pas toujours détectés. Si la chute de progestérone intervient dès le début de la gestation, les embryons vont se résorber *in utero* et cela passera inaperçu, même s'il peut y avoir un écoulement vaginal discret. Pour un avortement lors d'une gestation plus avancée, la mère peut manger les fœtus avortés avant même que les

propriétaires ne remarquent que la chienne était gestante. Tous ces facteurs peuvent conduire à sous-estimer l'incidence de l'insuffisance lutéale chez la chienne (Becher *et al.*, 2010).

4.3. Causes potentielles développées dans la littérature

L'insuffisance lutéale est donc définie lorsque la progestéronémie passe sous un certain seuil critique qui n'est à l'heure actuelle pas clairement défini, et qui peut varier selon les races. Elle peut également être à l'origine d'une diminution brutale et anormale de la progestéronémie, même si les valeurs quantitatives ne chutent pas sous le seuil critique. Plusieurs étiologies sont décrites dans la littérature et explicitées ci-dessous.

4.3.1. Insuffisance en hormones lutéotropes (prolactine, relaxine)

Un déficit en prolactine pourrait être une cause d'insuffisance lutéale. En effet, dans la seconde moitié de la gestation chez la chienne, la prolactine est la principale hormone lutéotrophique. Dans une étude de 2006, les chiennes gestantes avec un cycle court et supplémentées en progestérone présentaient des concentrations en prolactine significativement plus basses entre le 20^{ème} et le 60^{ème} jour de gestation, par rapport au groupe témoin (gestante avec cycle normal) (Günzel-Apel *et al.*, 2006).

La même observation a été faite pour la relaxine. Certaines études émettent l'hypothèse que la relaxine stimule la libération de prolactine chez les chiennes gestantes. Si tel est le cas, une insuffisance en relaxine pourrait entraîner un défaut de prolactine, engendrant à son tour une sécrétion insuffisante de progestérone par les corps jaunes (Günzel-Apel *et al.*, 2006).

Cependant dans cette étude, les chiennes étaient supplémentées en progestérone. Il est donc difficile de dire si ces observations sont liées à un rétrocontrôle négatif exercé par la progestérone exogène sur l'axe hypophysaire, ou si l'insuffisance en prolactine et/ou en relaxine est la cause primaire de l'insuffisance lutéale (Günzel-Apel *et al.*, 2006).

Une étude plus récente de 2012 met en évidence l'influence de la race sur l'intensité de la sécrétion de prolactine et de relaxine. Des valeurs significativement plus basses de prolactine et de relaxine ont été observées tout au long de la gestation chez des chiennes de race Berger Allemand par rapport aux chiennes de race Beagle, les deux groupes ayant un cycle normal. Le Berger Allemand étant une race surreprésentée dans les publications portant sur l'insuffisance lutéale, on peut alors s'interroger sur le rôle des hormones lutéotropes dans cette dysendocrinie (Günzel-Apel *et al.*, 2012).

4.3.2. Insuffisance lutéale primaire ou dysfonction ovarienne primaire

Certaines races, comme les Bergers allemands et les Rottweilers, présentent des inter-œstrus plus courts (souvent inférieurs à 4 mois) que la plupart des autres races, souvent associés à une infertilité (Wanke *et al.*, 2006). Une étude chez le Berger Allemand a montré que la progestéronémie était significativement plus basse pendant la phase lutéale chez les chiennes non gestantes à cycle court, en comparaison aux chiennes non gestantes à cycles normaux (Günzel-Apel *et al.*, 2006).

L'étude de Krachudel *et al.*, 2013, semble démontrer que cette diminution de la progestéronémie chez les chiennes à cycle court n'est pas liée à une insuffisance en hormones lutéotropes (prolactine, relaxine) mais résulterait plutôt d'une insuffisance lutéale primaire, sans cause pré-établie. En effet, la présente étude décrit des concentrations en prolactine significativement plus élevées (et des concentrations en relaxine similaires) chez les chiennes gestantes à cycle court par rapport au groupe témoin (chiennes gestantes à cycle normal). Cela pourrait être provoqué par une diminution primaire de la progestérone à l'origine d'un rétrocontrôle positif sur la régulation hypophysaire (Krachudel *et al.*, 2013).

4.3.3. Probable origine génétique de l'insuffisance lutéale primaire

La surreprésentation de cette affection chez le Berger Allemand ainsi que des cas individuels décrits chez des chiennes de race Terre-Neuve, Bouvier bernois et Labrador Retriever suggèrent l'implication d'une prédisposition raciale ou qu'il existe au moins une base génétique (Becher *et al.*, 2010). La thèse menée au CERREC par Magali Szikola (2001), a montré que les races Rottweiler, Terre Neuve, Labrador et Berger Allemand étaient les plus supplémentées en progestérone micronisée entre 1996 et 2000 (Szikola, 2001). C'est pourquoi certains auteurs préconisent le retrait de la reproduction des chiennes suspectées d'insuffisance lutéale, afin d'éviter de perpétuer cette affection (Günzel-Apel *et al.*, 2006).

4.3.4. Présence d'anticorps anti-progestérone

Dans l'étude de Krachudel *et al.*, 2013, des niveaux accrus d'anticorps IgE contre la progestérone ont été trouvés dans le sérum de six chiennes sur un total de 38 chiennes. Dans le groupe des chiennes à cycle court (n = 20), 5 chiennes présentaient des niveaux accrus d'anticorps IgE anti-progestérone, soit 25%. Les résultats ont montré une liaison spécifique des anticorps anti-progestérone, mais une réaction croisée avec l'œstradiol et la testostérone pourrait se produire. Les données de cette étude semblent indiquer l'existence d'anticorps contre la progestérone et suggèrent que ces anticorps pourraient jouer un rôle dans l'insuffisance lutéale (Krachudel *et al.*, 2013)

4.3.5. Insuffisance lutéale secondaire à une inflammation endométriale

Toute inflammation de l'utérus peut stimuler la libération de PGF2 α par l'endomètre entraînant une diminution de la concentration sérique de progestérone, ce qui est le cas lors d'avortement (Fontbonne, 2023).

4.4. Épidémiologie

Selon la plupart des auteurs, l'insuffisance lutéale survient généralement entre le 25^{ème} et le 35^{ème} jour de gestation, lorsque la sécrétion de progestérone augmente suite à un mécanisme encore non élucidé lié à la placentation (Verstegen *et al.*, 2008).

La véritable incidence de l'insuffisance lutéale dans la population canine est actuellement inconnue pour plusieurs raisons. Certains propriétaires ne consultent pas toujours lors de problème d'infertilité et les arrêts de gestation peuvent passer inaperçus. Le diagnostic étant difficile, il nécessite d'exclure de nombreuses autres causes et certains praticiens préfèrent supplémenter en progestérone assez tôt afin de ne pas prendre de risque (Becher *et al.*, 2010 ; Hinderer *et al.*, 2021).

La thèse menée au CERREC par Magali Szikola (2001), a montré que de plus en plus de chiennes étaient supplémentées au fil des années (1 chienne en 1996, contre 22 chiennes en 2000), ce qui n'est pas forcément en lien avec une augmentation de la prévalence de la maladie mais peut-être avec une meilleure détection et prise en charge de l'insuffisance lutéale (Szikola, 2001).

4.5. Diagnostic

La concentration plasmatique de progestérone doit être mesurée avec précision, c'est-à-dire avec une méthode validée pour le suivi de la progestéronémie chez la chienne. Il est important de suivre la progestéronémie avec le même analyseur pendant toute la gestation, car nous avons vu précédemment que celle-ci peut varier selon les techniques de dosage utilisées, et induire un diagnostic clinique erroné.

De plus, des précautions sont à prendre pour ne pas diagnostiquer à tort une chienne comme souffrant d'insuffisance lutéale. En effet, certains groupes de races présentent des concentrations physiologiques de progestérone plus basses que d'autres. Cette différence était significative pour la période du 23^{ème} au 32^{ème} jour ($p = 0,002$) mais également pour la période du 52^{ème} ou 60^{ème} jour à ($p 0,001$) pour les chiens de chasses, les chiens de berger et les chiens sportifs (Hinderer *et al.*, 2021).

Enfin, si la chienne est supplémentée avec de la progestérone exogène ou des progestagènes, il faut prendre en compte la nature de la progestérone administrée (naturelle ou synthétique) pour savoir si elle interfère avec le dosage de progestérone. En effet la progestérone micronisée peut être reconnue par les techniques de dosage, ce qui n'est pas le cas de l'altrenogest (Regumate®) par exemple (Conley *et al.*, 2023).

Avant d'explorer l'hypothèse d'une insuffisance lutéale primaire chez une chienne présentant de l'infertilité ou des arrêts de gestation, il convient d'exclure toutes les causes responsables de cette symptomatologie.

Les causes non infectieuses de résorption fœtale ou d'avortement comprennent les anomalies génétiques des chiots, toute maladie systémique ou traumatisme chez la mère, ou encore tout médicament pouvant interférer avec la gestation (antiprolactiniques, corticoïdes) ou être tératogène (certains antiparasitaires, antifongiques) (Fontbonne, 2023 ; Verstegen *et al.*, 2008).

Chez une chienne infertile, il convient également d'exclure les erreurs nutritionnelles, une anomalie congénitale, ou les maladies endocriniennes comme l'hyperadrénocorticisme, le diabète sucré, l'hypothyroïdie. Enfin et surtout, il faut tenir compte d'une potentielle infertilité d'origine paternelle (Becher *et al.*, 2010).

Si toutes ces causes ont été exclues, l'hypothèse de l'insuffisance lutéale peut être explorée par la mesure de la concentration sérique en progestérone. Cependant, la diminution de la concentration sérique de progestérone à elle seule ne suffit toujours pas à poser le diagnostic d'insuffisance lutéale primaire. Il est indispensable de réaliser en parallèle une échographie transabdominale pour vérifier la vitalité des chiots et exclure une diminution de la progestérone plasmatique secondaire à une souffrance fœtale par libération de cortisol (Görlinger *et al.*, 2005).

4.6. Traitement de l'insuffisance lutéale et effets secondaires

4.6.1. Les différentes formes de progestérone

Le traitement recommandé lors d'insuffisance lutéale est une supplémentation en progestérone ou progestatifs de synthèse.

Les progestatifs de synthèse sont peu utilisés en France chez le chien pour plusieurs raisons. Tout d'abord, leur pharmacologie et leur pharmacodynamique sont mal comprises et ils présentent une durée d'action plus longue pouvant engendrer des complications ou un retard de la mise bas. De plus, ils présentent des effets secondaires majeurs comparativement aux progestatifs naturels. Enfin, n'étant pas détectables par les méthodes de dosage de progestérone, il n'est donc pas possible de mesurer leur concentration dans le sang pour ajuster le traitement et aucune étude n'a déterminé la dose initiale optimale (Verstegen *et al.*, 2008). D'autres auteurs voient cela comme un avantage pour suivre la production endogène de progestérone (Becher *et al.*, 2010).

Bien que la progestérone naturelle micronisée doive être administrée à des fréquences beaucoup plus élevées en raison de sa courte demi-vie, son potentiel d'effets secondaires est nettement inférieur. Son dosage est aisé et montre qu'une supplémentation en progestérone naturelle n'élève jamais la progestéronémie au-delà de valeurs physiologiques, le risque de traiter en excès avec cette forme de progestérone est donc très faible. Tous ces arguments plaident en faveur de son utilisation. (Becher *et al.*, 2010).

4.6.2. Recommandations dans la prise en charge d'une insuffisance lutéale

Une supplémentation en progestérone ne doit pas être débutée sans avoir démontré des concentrations sériques de progestérone anormalement basses. En effet, l'administration de progestagènes de synthèse chez des chiennes présentant des concentrations normales de progestérone pourrait être à l'origine d'effets secondaires majorés comme une masculinisation des fœtus féminins ou une cryptorchidie des mâles (Kustritz, 2001).

Becher et ses collègues suggèrent qu'une baisse soudaine de P4 de 10 à 15 ng/mL entre le 20^{ème} et le 35^{ème} jour de gestation est une indication pour la supplémentation (Becher *et al.*, 2010). D'autres auteurs conseillent une supplémentation en progestérone si la concentration sérique de progestérone tombe à moins de 5 ng/ml avant le 58^{ème} voire 60^{ème} jour de gestation

(Kustritz, 2001) ou si elle chute de plus de 20-30% entre deux dosages réalisés à 3 jours d'intervalle (Gogny, 2012).

Dans l'étude de Tibold et Thuróczy, 2009, il est suggéré de débiter la supplémentation plus tôt : dès que la progestérone plasmatique chute à moins de 10ng/mL. En effet dans leur étude, bien que quatre chiennes ayant une progestéronémie inférieure à 10 ng/ml n'aient pas montré de signes d'arrêt de gestation imminent, une semaine plus tard, la consultation a confirmé l'apparition de ces signes (que sont d'après les auteurs des pertes vulvaires mucoïdes, de l'agitation, un flanc qui s'aplatit et une perte d'appétit) associés à une diminution de la concentration sérique de progestérone (Tibold et Thuróczy, 2009).

Cependant les résultats de l'étude de Hinderer *et al.*, 2021, démontrent qu'une chute de 10 à 15ng/mL ou une progestéronémie inférieure à 5ng/mL à partir du 52^{ème} jour de gestation n'induisent pas nécessairement un arrêt de gestation. Les auteurs conseillent plutôt de surveiller régulièrement la progestéronémie afin qu'elle ne chute pas sous le seuil nécessaire au maintien de la gestation. Plus d'études sont nécessaires afin de proposer le suivi le plus adapté (Hinderer *et al.*, 2021).

Certains auteurs conseillent alors de réaliser un dosage de progestérone hebdomadaire, et si les concentrations de P4 descendent en dessous de 10 ng/mL, faire un dosage de P4 deux à quatre fois par semaine (Becher *et al.*, 2010 ; Hinderer *et al.*, 2021 ; Kustritz, 2001). Cette surveillance rapprochée permet d'éviter la supplémentation lorsqu'il n'y en a pas besoin, de détecter précocement une chute anormale de la progestéronémie et de surveiller l'apparition de potentielles conséquences liées à cela. Au CERCA pendant la période d'étude de 2018 à 2022, les chiennes étaient supplémentées en progestérone naturelle (Utrogestan®) dès lors que leur concentration sérique de P4 chutait sous 10ng/mL, en considérant chaque chienne individuellement selon la race, ses antécédents et son stade de gestation.

Tableau 3 : Principales formes de progestérone utilisées dans le traitement de l'insuffisance lutéale et dosages associés. Production personnelle

Substance active	Nom déposé	Formulation	Voie	Dose	AMM
Altrénogest	Regumate®	Solution orale	PO	0,088 mg/kg une fois par jour (Johnson, 2008)	Truie : synchronisation des chaleurs
	Virbages® 4mg/mL				
Acétate de médroxy-progestérone (MPA)	Perlutex®	Comprimés	PO	0,1mg/kg une fois par jour (Görlinger <i>et al.</i> , 2005)	Chienne : report et interruption des chaleurs Chatte : prévention des chaleurs
Progestérone	Utrogestan®	Capsules de 100mg	PO	5mg/kg 3 fois par jour (Krachudel <i>et al.</i> , 2013)	AMM humain

Légende : Progestérone naturelle Progestérone de synthèse

L'Altrenogest (Regumate®), un progestatif de synthèse non reconnu par les dosages de progestérone de routine, reste très utilisé dans le monde et sa demi-vie plus longue permet de réduire le nombre de prise à une fois par jour à la dose de 0,088mg/kg. Les études montrent que l'Altrenogest peut être une alternative à l'utilisation de progestérone si la supplémentation est débutée à partir du 30^{ème} jour de gestation (correspondant à la fin de l'organogenèse) – une recommandation valable pour tous les progestagènes de synthèse – afin d'éviter toute interférence avec le développement embryonnaire des voies génitales (Zedda *et al.*, 2017).

Il est impératif d'arrêter la supplémentation en progestérone 2 à 3 jours avant la mise-bas prévue. En effet, si la concentration sérique de progestérone est artificiellement maintenue à une concentration élevée au-delà du terme, la chienne risque de ne pas entrer en travail et les chiots pourraient naître mort-nés (Kustritz, 2001)

4.6.3. Effets secondaires de l'administration de progestatifs

Une supplémentation abusive en progestagènes peut entraîner un état d'hyperprogestéronémie qui peut être à l'origine d'une hyperplasie glandulo-kystique puisque la progestérone permet le développement glandulaire de l'endomètre. L'hyperprogestéronémie peut favoriser le développement d'une infection utérine pré-existante, et peut également aggraver un diabète déjà installé ou une acromégalie (Szikola, 2001).

L'utilisation de progestatifs synthétiques pourrait conduire à la masculinisation chez les fœtus femelles et à la cryptorchidie chez les fœtus mâles, d'autant plus si on supplémente une chienne qui n'en a en réalité pas besoin (Verstegen *et al.*, 2008 ; Görlinger *et al.*, 2005). En effet, la supplémentation en progestatifs synthétiques au stade embryonnaire, peut interférer avec le développement normal des voies génitales fœtales. Cependant, cet effet secondaire peut être géré en ne commençant la supplémentation qu'après la fin de l'organogenèse au 30^{ème} jour de gestation (Zedda *et al.*, 2017).

Les progestatifs à action prolongée comportent le risque de prolonger la gestation et d'engendrer une dystocie avec un retard dans la production de lait. Dans l'étude de Görlinger *et al.*, 2005, la supplémentation en acétate de médroxyprogestérone (MPA, un progestatif de synthèse) pourrait être à l'origine de la dystocie observée, provoquée par une dilatation insuffisante du col et/ou une inertie utérine. Le manque initial de production de lait après la mise bas a été résolu 3 jours après la mise bas. La progression normale de la phase lutéale consiste en une diminution des concentrations plasmatiques de progestérone et une augmentation de la sécrétion de prolactine. Le profil anormal de progestérone dû à l'administration de MPA peut avoir conduit à une sécrétion insuffisante de prolactine au cours de la seconde moitié de la gestation, entraînant un développement inadéquat des glandes mammaires (Becher *et al.*, 2010 ; Görlinger *et al.*, 2005).

Dans l'étude de Zedda *et al.*, 2017, il a été rapporté que les chiots nés d'une femelle supplémentée en Altrenogest n'ont jamais présenté de signe d'œstrus une fois adultes, suggérant une anomalie ovarienne, et qu'une de ces femelles présentait un élargissement du clitoris avec un vagin court. Cependant, contrairement à l'administration de MPA, l'administration d'Altrenogest n'a pas influencé la lactogenèse de la mère (Zedda *et al.*, 2017).

En 2017, un premier cas de fibroadénome de la glande mammaire est rapporté chez une chienne insuffisante lutéale après supplémentation en progestérone naturelle injectable à la

dose de 1,65 mg/kg de progestérone (in oil) intramusculaire (PROGEST-E®, Fort Dodge Animal Health S.p.a., Bologna, Italy) tous les jours du 19^{ème} au 22^{ème} jour de gestation, puis tous les deux jours du 23^{ème} jour ou 58^{ème} jour de gestation. Les progestatifs sont une cause bien connue de fibroadénome des glandes mammaires chez les chats mais ce n'était jusqu'alors pas rapporté chez le chien (Zedda *et al.*, 2017).

DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

1. Introduction

La progestérone est une hormone stéroïde sécrétée par les corps jaunes ovariens, elle est indispensable au maintien de la gestation chez la chienne, qui ne produit pas de progestérone par relais placentaire (Görlinger *et al.*, 2005). La progestérone est impliquée dans le développement de l'endomètre, et inhibe les contractions utérines (Halasz et Szekeres-Bartho, 2013). On comprend donc que des niveaux de progestérone dans la circulation en dessous d'un certain seuil pourraient conduire à un arrêt de la gestation, ce qu'on appelle l'insuffisance lutéale (Krachudel *et al.*, 2013).

L'insuffisance lutéale ou hypolutéinisme, est définie comme une baisse anormale de la progestéronémie chez une femelle gestante, pouvant être à l'origine de résorptions embryonnaires ou d'avortements passant parfois pour une infertilité d'origine inexplicquée selon le stade de gestation auquel survient cette affection (Krachudel *et al.*, 2013).

L'étiologie est encore mal définie, on suspecte l'implication d'un déficit en hormones lutéotropes sans pouvoir exclure une implication génétique, certaines races comme le Berger Allemand, le Rottweiler ou le Labrador étant surreprésentées dans certaines études (Günzel-Apel *et al.*, 2012). Le diagnostic est délicat et nécessite d'exclure les autres causes d'arrêt de gestation et d'infertilité notamment d'origine infectieuse, endocrinienne, nutritionnelle, iatrogène ou encore traumatique, ce qui rend difficile de déterminer avec exactitude son incidence (Fontbonne, 2023). De nombreux traitements proposant une supplémentation hormonale avec des progestagènes et/ou de la progestérone sont décrits dans la littérature et utilisés en pratique souvent empiriquement par les vétérinaires et probablement de façon excessive.

De nombreux articles s'intéressent à la progestéronémie au cours de la gestation chez la chienne, mais ne se basent que sur un nombre limité de races et de chiennes. La publication de Becher *et al.* (2010) émet des lignes directrices pour la supplémentation exogène éventuelle en progestérone chez des chiennes suspectées de souffrir d'insuffisance lutéale. Selon les auteurs, les concentrations de P4 devraient être supérieures à 20,0 ng/mL entre le 10^{ème} et le 30^{ème} jour de gestation, supérieures à 5,0 ng/mL entre le 30^{ème} et le 45^{ème} jour de gestation et supérieures à 1,5 ng/mL entre le 45^{ème} et 58^{ème} jour de gestation. En outre, les auteurs suggèrent qu'une baisse soudaine de P4 de 10 à 15 ng/mL entre le 20^{ème} et le 35^{ème} jour de gestation est indicateur d'insuffisance lutéale et représente une indication pour la supplémentation (Becher *et al.*, 2010).

Cependant, une étude récente publiée en 2021 par Hinderer *et al.*, a étudié la progestéronémie au cours de la gestation chez 126 chiennes de races différentes sur 3 périodes, et a contredit les résultats précédemment cités en démontrant qu'une baisse de plus de 15ng/mL ainsi que des concentrations de P4 en dessous des valeurs recommandées par Becher *et al.*, n'a pas empêché le bon déroulement de la gestation et de la mise bas chez les chiennes impliquées. La supplémentation en progestérone pouvant présenter certains risques pour la chienne et pour les chiots, les auteurs suggèrent de revoir les indications de la supplémentation pour ne pas traiter inutilement des chiennes qui n'en ont pas besoin (Hinderer *et al.*, 2021).

L'objectif de notre étude rétrospective est d'évaluer les concentrations de P4 à tous les stades de la gestation en utilisant une grande cohorte de chiennes, et d'étudier l'influence du statut gestationnel, de la race, du gabarit, de l'âge et de la parité sur la progestéronémie.

2. Matériel et méthodes

2.1. Animaux

Notre étude portait sur les consultations d'avril 2019 à décembre 2022. Les chiennes présentées en consultation pour un diagnostic de gestation avec une date d'ovulation connue ont été incluses dans l'étude. Cela inclut les chiennes dont le diagnostic de gestation s'est avéré positif ou négatif, pour être représentatif de la population générale. Parmi les chiennes, certaines ont été suivies pendant leur phase lutéale au cours de visites successives.

2.2. Méthode

Les chiennes incluses dans l'étude étaient initialement présentées au CERCA pour un suivi de chaleur, permettant de déterminer avec précision la date de l'ovulation. Pour chaque consultation de suivi de chaleurs, un examen clinique général était réalisé, ainsi qu'un toucher vaginal. Un frottis vaginal coloré à la Coloration 555® était observé au microscope pour évaluer le pourcentage de cellules épithéliales superficielles kératinisées, la quantité de bactéries et la présence éventuelle de cellules inflammatoires avec ou sans figure de phagocytose. Une échographie ovarienne était réalisée afin de détecter la présence de follicules, corps jaunes ou structures collabées, pour augmenter la précision de détection du jour de l'ovulation (Davidson et Baker, 2009). L'utérus était également visualisé pour déceler de potentielles anomalies. Enfin, un prélèvement sanguin a été réalisé à la veine saphène externe ou la veine jugulaire afin de doser la progestérogène sérique. La plupart des chiennes ont été présentées à plusieurs reprises au CERCA jusqu'à déterminer le jour de l'ovulation avec précision, qui a été défini comme se produisant lorsque la progestéronémie atteint des concentrations comprises entre 4 et 8 ng/mL avec l'Immulite® 2000 (Fontbonne *et al.*, 2021). D'autres chiennes ont eu un suivi de chaleur réalisé chez leur vétérinaire traitant mais le jour de l'ovulation étant tout de même défini, ces chiennes ont été incluses dans l'étude.

Lors de la consultation pour le diagnostic de gestation, une échographie génitale était réalisée. La technique la plus utilisée est le mode B (échographie en temps réelle), qui permet d'évaluer le nombre de vésicules embryonnaires, leur vitalité et d'évaluer les structures intra-abdominales voisines (Lopate, 2008). Un prélèvement sanguin a systématiquement été réalisé à la veine saphène externe ou la veine jugulaire afin de doser la P4. Selon la valeur de P4, une supplémentation était décidée ou non avec un suivi plus ou moins régulier.

Certaines chiennes ont été revues à plusieurs reprises pour réaliser des suivis de phase lutéale. Ce suivi au cours de la gestation était préconisé si la chienne présentait une progestéronémie basse nécessitant une supplémentation, si la progestéronémie était dans les normes inférieures ou si les propriétaires souhaitaient suivre la gestation. La consultation lors de ces suivis était similaire au diagnostic de gestation, avec une échographie systématique ainsi qu'un prélèvement sanguin pour déterminer la concentration sérique de P4.

Enfin, quelques propriétaires revenaient en fin de gestation pour une consultation de pré mise bas (dans l'optique ou non d'une césarienne). Une échographie et une prise de sang étaient réalisées, ainsi qu'une radiographie pour comptage des fœtus si le propriétaire l'acceptait.

La date de mise bas, son déroulé ainsi que le nombre de chiots n'étaient pas disponibles chez toutes les chiennes.

Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion de notre étude.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Chiennes ayant une date d'ovulation définie (au CERCA ou par le vétérinaire traitant, <i>a minima</i> avec un dosage de progestéronémie)	Chiennes ayant une date d'ovulation inconnue
Chienne ayant été saillie naturellement ou inséminée en semence fraîche, réfrigérée ou congelée	

2.3. Prélèvement sanguin et traitement des échantillons

Les prélèvements sanguins ont été prélevés par ponction veineuse de la veine saphène externe ou de la veine jugulaire dans des tubes secs sans gélose en plastique (tube BD Vacutainer stérile 4 mL, activateur de coagulation, BD-Plymouth. PL6 7BP. UK). Les prélèvements ont été acheminés directement au laboratoire présent sur le campus (BIOPÔLE, 7 avenue du Général de Gaulle, Maisons-Alfort 94700, FRANCE) pour être centrifugés pendant 5 minutes à 3500 rpm. Ils ont ensuite été immédiatement analysés après centrifugation, le dosage durant environ 35 minutes. Le sérum était ensuite conservé à température ambiante jusqu'à la fin de journée puis congelé à -20°C aussi longtemps que nécessaire.

Les concentrations de P4 ont été déterminées par chimiluminescence (Immulite 2000 XPI, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Allemagne). Les plages de détection étaient de 0,20 ng/mL à 40,00 ng/mL. Des concentrations supérieures à 40,00 ng/mL ont été fixées à 40,00 ng/mL et inférieures à 0,20 ng/mL à 0,20 ng/mL pour les analyses statistiques. Les coefficients de variation intra-assay et interassay étaient de 7,0 % à 17,4 % et de 9,5 % à 20,7 %, respectivement (Fontbonne *et al.*, 2021).

2.4. Analyse statistique

Pour toutes les analyses statistiques, Excel (Windows 10 ; Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) a été utilisé afin de calculer les moyennes (la progestéronémie suivant une loi normale), les écarts types et les intervalles de confiance de Student, de niveau de confiance 95% représentés par les barres d'erreurs sur toutes les figures du manuscrit. Les échantillons comparés ont été jugés comme indépendants. La valeur de p a été calculée par un test de Student pour les comparaisons de moyenne entre deux groupes et avec une ANOVA pour les comparaisons entre 3 groupes ou plus (figures 8, 11 et 15). Le calcul de p a été réalisé par le logiciel en ligne BioStaTGV (biostatgv.sentiweb.fr). Une valeur de p < 0,05 a été jugée significative.

3. Résultats

3.1. Renseignements généraux

Trois cent quarante-neuf chiennes sont venues pour un diagnostic de gestation, 80% d'entre elles venaient dans le premier mois de gestation tandis qu'une minorité (20%) venait au cours du 2^{ème} mois. Parmi les 349 chiennes incluses dans l'étude, 41 étaient non gestantes au moment du diagnostic de gestation bien qu'elles aient été saillies ou inséminées. Cela représente alors 12% des chiennes venues pour un diagnostic de gestation au CERCA. Les chiennes non gestantes n'ont montré aucun symptôme pouvant l'expliquer comme des pertes vulvaires, et n'ont pas présenté de résorptions embryonnaires à l'échographie, les données concernant la réalisation d'un frottis vaginal n'étaient par ailleurs pas disponibles dans les comptes rendus.

Les races les plus courantes dans cette étude étaient les Bergers Allemands (n = 48), les Labradors (n = 30), les Dogues Allemands (n = 29), les Bull Terriers (n = 20), les Golden Retrievers (n = 17), les Bergers Blancs Suisses (n = 15), les Leonbergs (n = 15) et les Berger des Shetlands (n = 13) (Tableau 5).

Tableau 5 : Races les plus fréquemment rencontrées au CERCA entre avril 2019 et décembre 2022 inclus.

Race	Nombre de chiennes présentées
<i>Berger Allemand</i>	48
<i>Labrador</i>	30
<i>Dogue Allemand</i>	29
<i>Bull Terrier</i>	20
<i>Golden Retriever</i>	17
<i>Berger Blanc Suisse</i>	15
<i>Leonberg</i>	15
<i>Berger des Shetlands</i>	13

L'âge moyen était de $4,05 \pm 1,54$ ans, et allait de 16 mois et demi à 8 ans et demi.

Le nombre moyen d'ampoules visualisées étaient de 5, et variait de 0 à maximum 15 avec plus ou moins la présence de résorptions selon les chiennes.

Sur les 349 chiennes incluses, 43% étaient multipares (n = 149), 46% étaient primipares (n = 163) et l'information n'était pas disponible pour 11% d'entre elles (n = 37).

Le poids des 349 chiennes n'était pas systématiquement répertorié. Les chiennes venant au CERCA pour se reproduire étant en bonne santé, une approximation a été faite pour les chiennes de poids inconnu en estimant que le poids de chaque chienne était le poids moyen pour une femelle de la race, défini par un site internet répertoriant les poids standards. 4 gabarits ont donc été définis : « giant » pour les chiennes pesant plus de 40kg (22%, n = 76), « large » pour les chiennes pesant entre 20 et 40kg (59%, n = 207), « medium » pour les chiennes pesant entre 10 et 20kg (8%, n = 27) et « small » pour les chiennes pesant moins de 10kg (11%, n = 39).

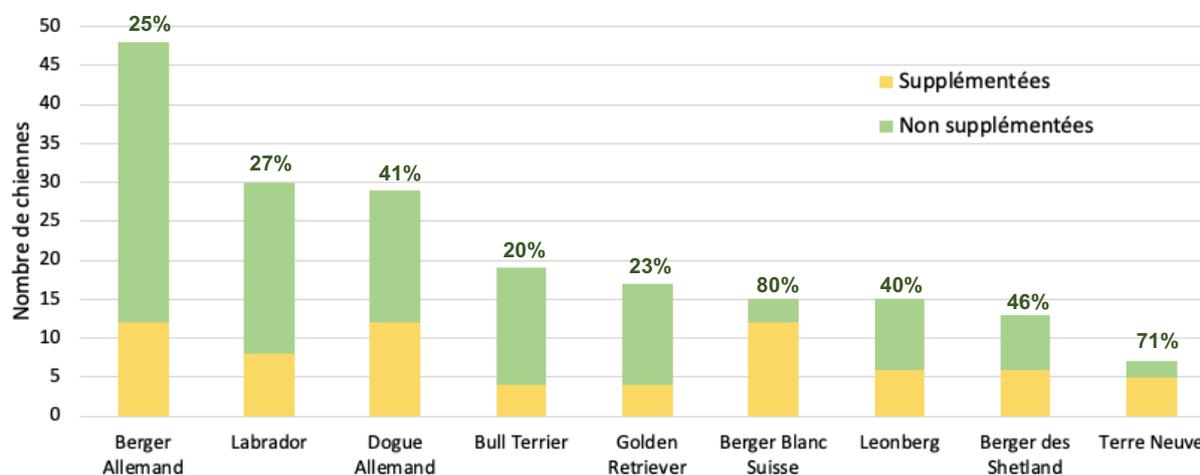
3.2. Supplémentation

Dès le diagnostic de gestation, 16% des chiennes gestantes (n = 49) ont été supplémentées avec de la progestérone micronisée administrée par voie orale (Utrogestan®) suite à une progestéronémie jugée trop basse par les cliniciens. Les critères de traitement étaient subjectifs et décidés à la discrétion du clinicien ayant pris en charge la chienne. Pour toutes les chiennes supplémentées, une supplémentation à 100mg de progestérone micronisée trois fois par jour (toutes les 8 heures) par voie orale était initiée. Un contrôle de progestéronémie était prévu quelques jours plus tard et s'il n'était pas satisfaisant, les posologies pouvaient être doublées (200mg trois fois par jour) ou la fréquence augmentée à 4 fois par jour.

Lors des suivis de phase lutéale, 31,7% des chiennes gestantes (n = 98) ont commencé une supplémentation. Au total, sur les 308 chiennes gestantes présentées au CERCA, 147 ont été supplémentées au cours de leur gestation, que ce soit au moment du diagnostic de gestation ou plus tardivement lors du suivi de phase lutéale, représentant 47,7% des chiennes de l'étude.

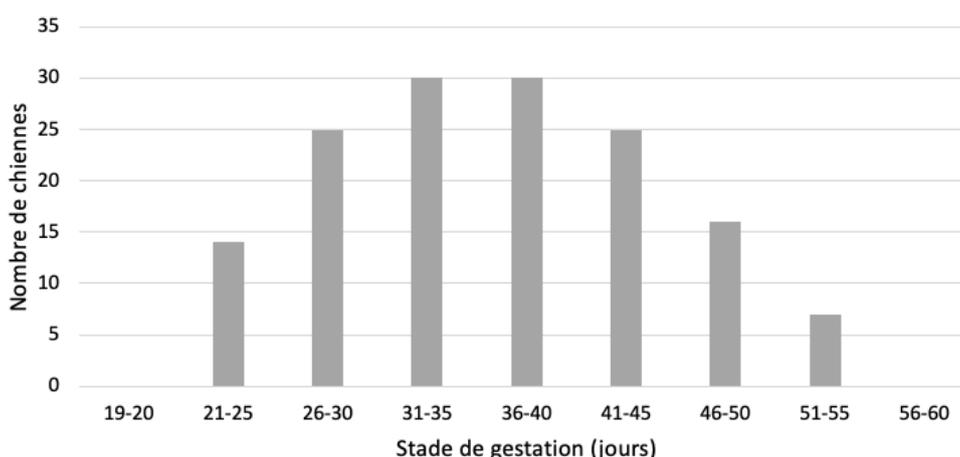
Au cours de la gestation, ce sont – pour les races les plus fréquemment supplémentées au CERCA – 25% des Bergers Allemands (n = 12), 27% des Labradors (n = 8), 41% des Dogues Allemands (n = 12), 20% des Bulls Terriers (n = 4), 23% des Golden Retrievers (n = 4), 80% des Bergers Blancs Suisses (n = 12), 40% des Léonbergs (n = 6), 46% des Bergers des Shetland (n = 6) et 71% des Terre-Neuve (n = 5) qui ont été supplémentées en lien avec une progestéronémie jugée trop basse par les cliniciens (Figure 6).

Figure 6 : Incidence de la supplémentation en progestérone des races les plus fréquemment rencontrées au CERCA d'avril 2019 à décembre 2022 inclus. Les pourcentages représentent le taux de chiennes supplémentées dans la race dans notre étude.



La majorité des chiennes (40%) étaient initialement supplémentées entre le 31^{ème} et le 40^{ème} jour de gestation (Figure 7), mais on remarque que cette supplémentation pouvait débuter à n'importe quel stade de gestation (9% entre le 21^{ème} et le 25^{ème} jour, 25% entre le 41^{ème} et le 50^{ème} jour de gestation).

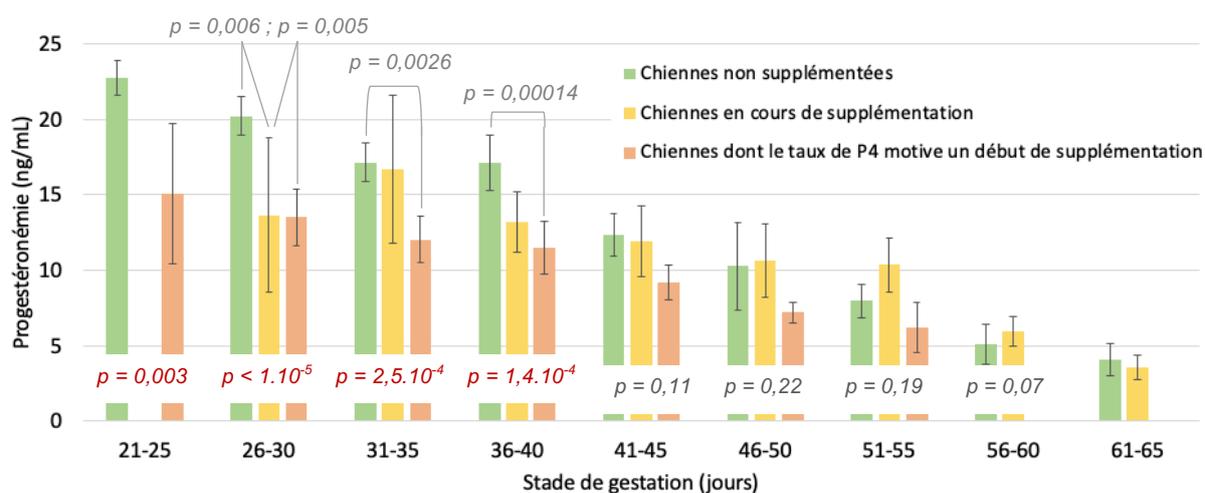
Figure 7 : période de début de la supplémentation selon le stade de gestation (jours post ovulation).



Enfin, on remarque que les chiennes nécessitant, selon les cliniciens du CERCA, un début de supplémentation, avaient une progestéronémie significativement plus basse que les chiennes n'ayant pas été supplémentées, pour les stades de gestation inférieurs à 46 jours (non recoupement des barres d'erreurs représentant les intervalles de confiance à 95%). On remarque également que les chiennes en cours de supplémentation avaient une concentration sérique en P4 similaire aux chiennes ne nécessitant pas de supplémentation, impliquant que la supplémentation en progestérone micronisée par voie orale permettait de mieux avoisiner la progestéronémie des chiennes non supplémentées (Figure 8).

Cependant à partir du 46^{ème} jour et jusqu'au 55^{ème} jour, il n'y a pas de différence significative de progestéronémie entre les chiennes non supplémentées et les chiennes ayant nécessité un début de supplémentation.

Figure 8 : Progestéronémie moyenne chez toutes les chiennes de l'étude selon leur stade de gestation et leur statut de supplémentation.



3.3. Analyse de la progestéronémie chez les chiennes non supplémentées

Un total de 964 échantillons a été prélevé dans cette étude, soit 349 lors du diagnostic de gestation et 615 lors des suivis ultérieurs de phase lutéale. Dans cette partie nous avons établi tout d'abord des valeurs quantitatives physiologiques de la progestéronémie sur les chiennes gestantes non supplémentées selon leur stade de gestation, puis nous avons recherché l'influence du statut gestationnel, de l'âge, la parité, la race et enfin du gabarit sur la progestéronémie chez les chiennes gestantes non supplémentées, ce qui représente un total de 538 échantillons.

Parmi les 538 échantillons :

- 259 provenaient de chiennes consultées pour diagnostic de gestation et dont la progestéronémie ne nécessitait pas, selon les cliniciens du CERCA, de supplémentation ;
- 147 provenaient de chiennes dont la progestéronémie nécessitait, selon les cliniciens du CERCA, un début de supplémentation (au diagnostic de gestation ou en suivi de phase lutéale) ;
- 132 provenaient de chiennes en suivi de phase lutéale plus tard au cours de la gestation et non supplémentées.

3.3.1. Courbe de progestéronémie chez les chiennes non supplémentées de l'étude

L'analyse de 538 échantillons de progestérone, dont les 147 chiennes ayant eu une prise de sang avant de débiter leur supplémentation, permet de décrire avec une certaine précision la cinétique de la progestéronémie au cours de différents stades de gestation chez la chienne toutes races confondues. Nous avons retrouvé la cinétique décroissante décrite dans la littérature (Hinderer *et al.*, 2021), la progestéronémie étant la plus élevée entre le 19^{ème} et le 25^{ème} jour de gestation (P4 = 21,99 [20,87 – 23,11] ng/mL). La cinétique est ensuite décroissante et atteint un plateau entre le 31^{ème} et le 40^{ème} jour de gestation, pour décroître de nouveau jusqu'à la mise-bas (Figure 9, Figure 10, Tableau 6).

Figure 9 : Progestéronémie moyenne en fonction du stade de gestation chez toutes les chiennes gestantes ne recevant pas de supplémentation

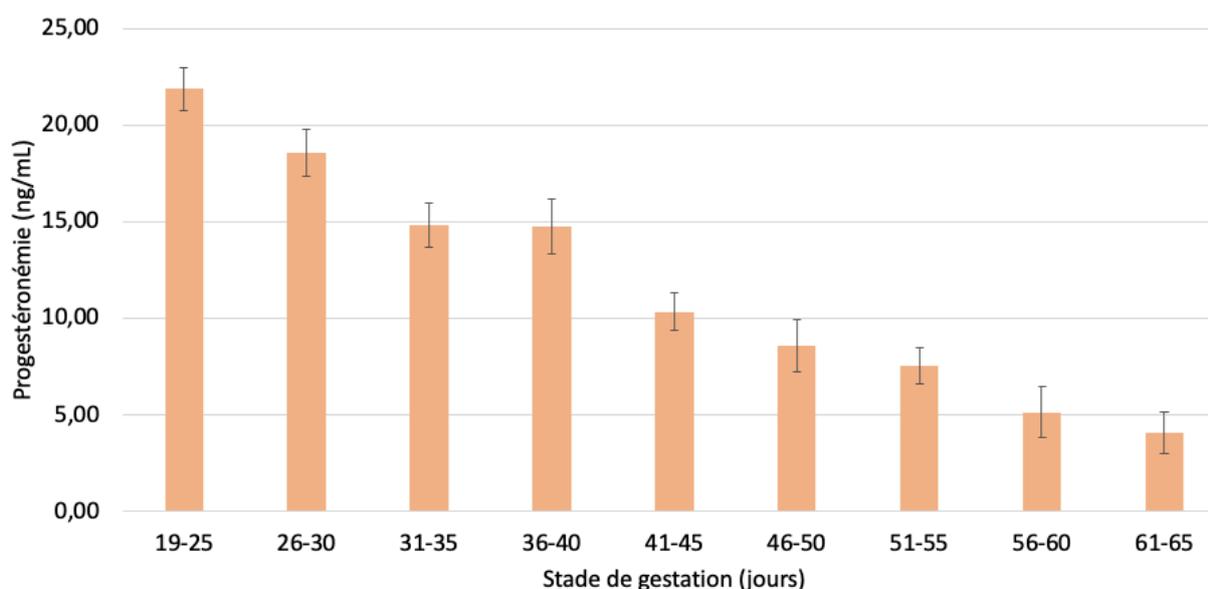
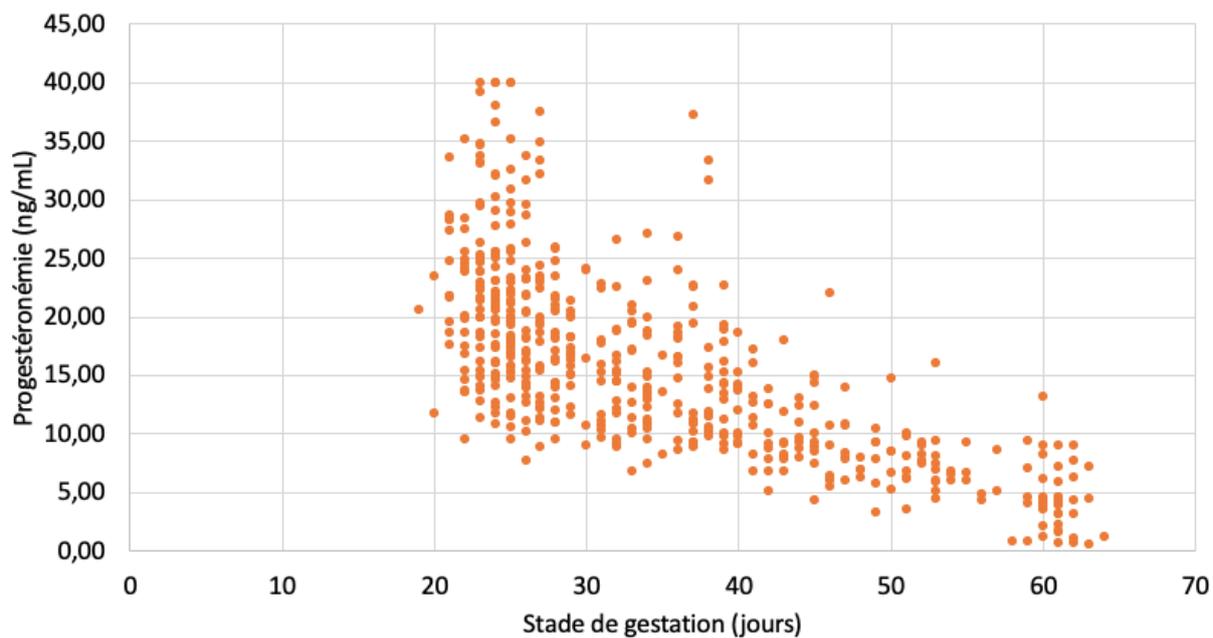


Tableau 6 : Progestéronémie en fonction du stade de gestation chez toutes les chiennes gestantes ne recevant pas de supplémentation.

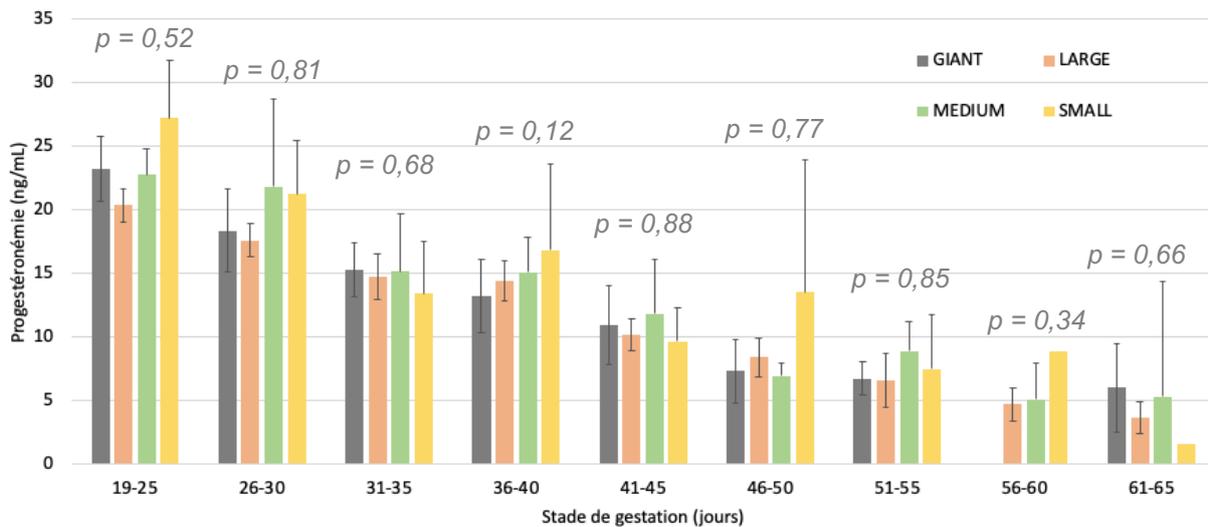
	Progestéronémie (ng/mL)	IC95%	n
J19-25	21,99	± 1,12	157
J26-30	18,55	± 1,21	100
J31-35	14,79	± 1,15	65
J36-40	14,73	± 1,42	70
J41-45	10,31	± 0,98	42
J46-50	8,58	± 1,37	29
J51-55	7,53	± 0,93	27
J56-60	5,13	± 1,30	23
J61-65	4,06	± 1,07	25
	Total =		538

Figure 10 : répartition des valeurs de progestéronémie selon le stade de gestation chez les chiennes non supplémentées de l'étude.



Ceci était également retrouvé en séparant les chiennes par catégorie de poids (« giant » pour les chiennes pesant plus de 40kg, « large » pour les chiennes pesant entre 20 et 40kg, « medium » pour les chiennes pesant entre 10 et 20kg et « small » pour les chiennes pesant moins de 10kg). L'absence d'échantillon explique l'absence de données pour les chiennes « giant » entre le 56 et le 60^{ème} jour de gestation, et également le peu d'échantillons disponibles pour les chiennes « small » entre le 56^{ème} et le 65^{ème} jour est à l'origine d'un intervalle de confiance trop important pour être intégré comme barre d'erreur dans le graphique (Figure 11).

Figure 11 : Progesteronémie moyenne en fonction du stade de gestation chez toutes les chiennes gestantes ne recevant pas de supplémentation, selon les gabarits.



3.3.2. Influence du statut gestationnel sur la progestéronémie

Le diagnostic de gestation était réalisé en moyenne au jour 26 ± 4 de gestation. Les résultats montrent que la progestéronémie des chiennes gestantes non supplémentées ($n = 538$) n'était pas significativement différente de la progestéronémie des chiennes non gestantes ($n = 41$) pour les trois périodes d'étude décrites entre J21 et J25 ($p = 0,42$), J26 et J30 ($p = 0,80$) et J31-J35 ($p = 0,47$) (Figure 12, Tableau 7).

Figure 12 : Progestéronémie moyenne en fonction du statut gestationnel chez toutes les chiennes non supplémentées de l'étude.

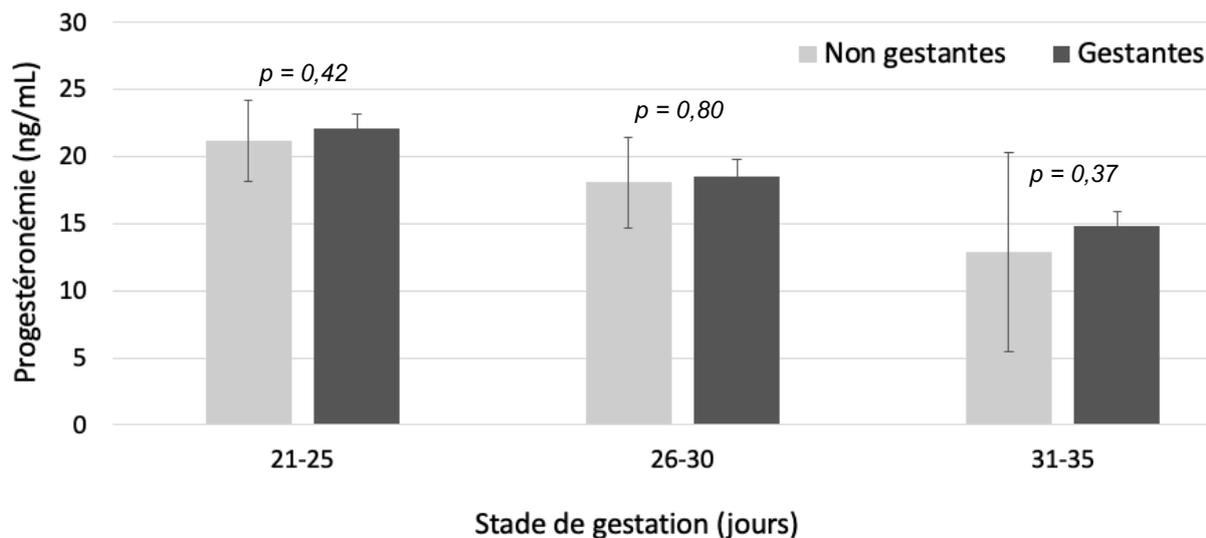


Tableau 7 : Progestéronémie moyenne en fonction du statut gestationnel chez toutes les chiennes non supplémentées de l'étude.

	Progestéronémie (ng/mL) \pm IC _{95%}		p
	Non gestantes (n = 41)	Gestantes (n = 538)	
J21-25	21,21 \pm 3,02	22,05 \pm 1,14	0,42
J26-30	18,06 \pm 3,41	18,55 \pm 1,21	0,80
J31-35	12,92 \pm 7,42	14,79 \pm 1,15	0,37

3.3.3. Influence de l'âge sur la progestéronémie

Nous avons défini 5 périodes d'étude (19-30^{ème} jour ; 31-40^{ème} jour ; 41-50^{ème} jour ; 51-60^{ème} jour ; 61-65^{ème} jour de gestation). Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes d'âge (moins de 4 ans et plus de 4 ans) sur les 5 périodes d'étude pour les chiennes gestantes non supplémentées (n = 538) (Figure 13,

Tableau 8).

Figure 13 : Progestéronémie moyenne en fonction de l'âge chez les chiennes gestantes non supplémentées.

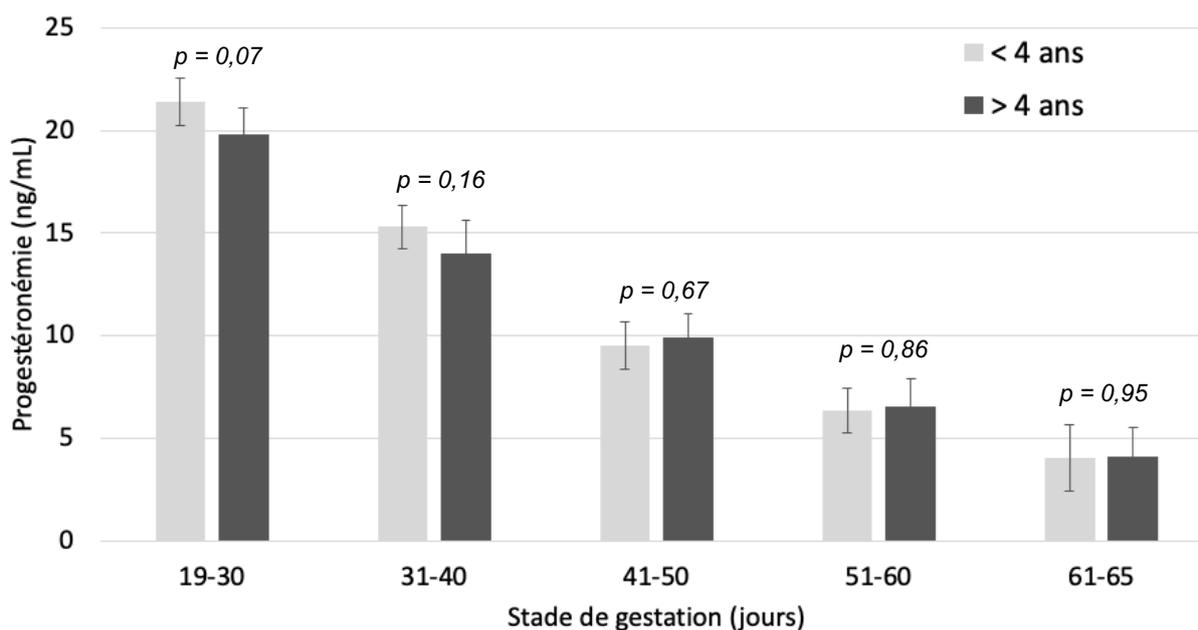


Tableau 8 : Progestéronémie moyenne en fonction de l'âge chez les chiennes gestantes non supplémentées.

	Progestéronémie (ng/mL) ± IC _{95%}		p
	< 4 ans	> 4 ans	
J19-30	21,38 ± 1,14	19,82 ± 1,27	0,07
J31-40	15,29 ± 1,04	13,99 ± 1,62	0,16
J41-50	9,53 ± 1,15	9,89 ± 1,18	0,67
J51-60	6,36 ± 1,09	6,50 ± 1,36	0,86
J61-65	4,03 ± 1,59	4,10 ± 1,38	0,95

3.3.4. Influence de la parité sur la progestéronémie

Sur les 5 mêmes périodes d'étude que précédemment, nous avons étudié l'influence de la parité sur la progestéronémie des chiennes gestantes non supplémentées de l'étude (n = 538). Les différences entre les deux groupes (primipare ; multipare) n'étaient significatives pour aucune période (Figure 14, Tableau 9).

Figure 14 : Progestéronémie moyenne en fonction de la parité des chiennes gestantes non supplémentées.

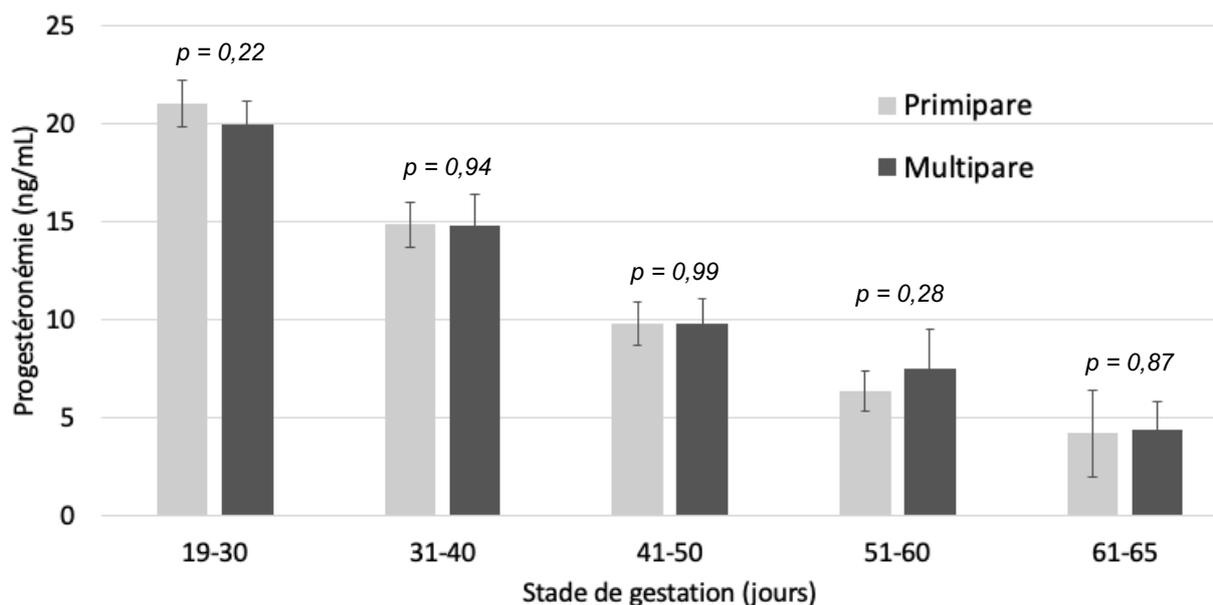


Tableau 9 : Progestéronémie moyenne en fonction de la parité des chiennes gestantes non supplémentées.

	Progestéronémie (ng/mL) ± IC _{95%}		
	Primipare	Multipare	p
<i>J19-30</i>	20,99 ± 1,20	19,92 ± 1,24	0,22
<i>J31-40</i>	14,84 ± 1,13	14,77 ± 1,64	0,94
<i>J41-50</i>	9,78 ± 1,09	9,78 ± 1,27	0,99
<i>J51-60</i>	6,37 ± 1,05	7,46 ± 2,04	0,28
<i>J61-65</i>	4,22 ± 2,20	4,40 ± 1,42	0,87

3.3.5. Influence du gabarit sur la progestéronémie

4 gabarits ont été définis : « giant » pour les chiennes pesant plus de 40kg (76 chiennes pour 122 échantillons), « large » pour les chiennes pesant entre 20 et 40kg (207 chiennes pour 289 échantillons), « medium » pour les chiennes pesant entre 10 et 20kg (27 pour 65 échantillons) et « small » pour les chiennes pesant moins de 10kg (39 chiennes pour 62 échantillons).

La progestéronémie moyenne (n = 538) était significativement différente entre les différents groupes de gabarit entre le 19^{ème} et le 30^{ème} jour de gestation (p = 0,002). En effet, les chiennes de gabarit « large » semblaient avoir une progestéronémie moyenne plus basse que les chiennes de gabarit « small » (Figure 15, Tableau 10).

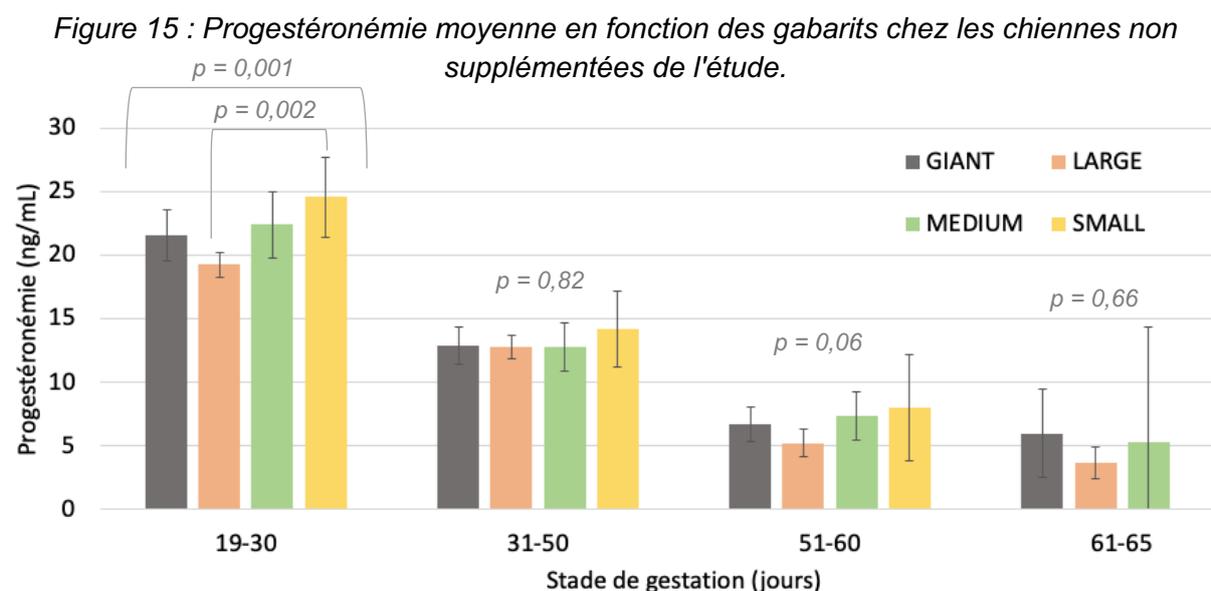


Tableau 10 : Progestéronémie moyenne en fonction des gabarits chez les chiennes non supplémentées de l'étude.

	Progestéronémie (ng/mL) ± IC _{95%}			
	Giant > 40kg (n = 122)	Large 20-40kg (n = 289)	Medium 10-20kg (n = 65)	Small < 10kg (n = 62)
J19-30	21,60 ± 2,04	19,28 ± 0,97	22,41 ± 2,61	24,57 ± 3,19
J31-50	12,88 ± 1,44	12,78 ± 0,93	12,82 ± 1,90	14,20 ± 3,01
J51-60	6,73 ± 1,33	5,21 ± 1,10	7,37 ± 1,87	8,05 ± 4,17
J61-65	6 ± 3,46	3,67 ± 1,24	5,31 ± 9,01	

3.3.6. Influence de la race sur la progestéronémie

L'influence de la race sur la progestéronémie a été étudiée chez les races les plus fréquemment rencontrées au CERCA et les plus souvent supplémentées, soient le Berger Allemand, le Labrador, le Dogue Allemand, le Bull Terrier, le Golden Retriever, le Berger Blanc Suisse, le Leonberg, le Berger des Shetland et le Terre Neuve.

Deux périodes d'études ont été définies selon les données disponibles : entre le 19^{ème} et le 30^{ème} jour de gestation, et entre le 31^{ème} et le 40^{ème} jour de gestation.

En ce qui concerne la première période d'étude (J19-30), une différence significative de progestéronémie a été notée pour les Bergers Allemands ($p = 0,014$), Dogues Allemands ($p = 1,32 \cdot 10^{-5}$), Bergers Blancs Suisses ($p = 0,018$) et les Terres Neuves ($p = 0,043$). Les Bergers Allemands, Bergers Blancs Suisses et Terres Neuves semblaient donc être des races ayant une progestéronémie plus basse que les autres races. Étonnamment, le Dogue Allemand présentait une progestéronémie plus haute que les autres races (Figure 16, Tableau 11).

Figure 16 : Progestéronémie moyenne selon les races **entre J19 et J30**, comparativement à la progestéronémie toute race confondue.

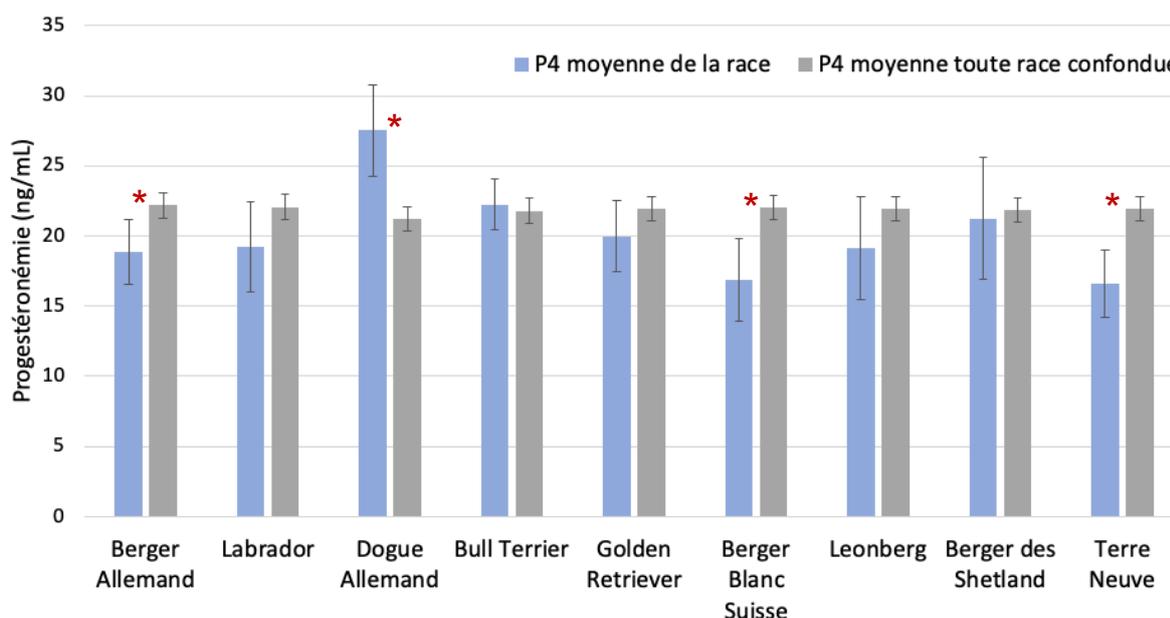


Tableau 11 : Progestéronémie moyenne selon les races entre J19 et J30, comparativement à la progestéronémie toute race confondue. **Les données en gras sont significatives**

J19-30	Progestéronémie moyenne (ng/mL) de la race \pm IC _{95%}	Progestéronémie moyenne (ng/mL) toute race confondue \pm IC _{95%}	p
Berger Allemand	18,89 \pm 2,31	22,21 \pm 0,91	0,014 *
Labrador	19,27 \pm 3,21	22,06 \pm 0,89	0,07
Dogue Allemand	27,53 \pm 3,22	21,22 \pm 0,85	1,31.10⁻⁵ *
Bull Terrier	22,26 \pm 1,84	21,80 \pm 0,91	0,79
Golden Retriever	19,97 \pm 2,53	21,95 \pm 0,90	0,28
Berger Blanc Suisse	16,89 \pm 2,98	22,04 \pm 0,88	0,018 *
Leonberg	19,13 \pm 3,63	21,94 \pm 0,88	0,20
Berger des Shetland	21,26 \pm 4,37	21,84 \pm 0,87	0,84
Terre Neuve	16,60 \pm 2,39	21,98 \pm 0,87	0,043 *

En ce qui concerne la seconde période d'étude (J31-40), le Berger Allemand était la seule race à toujours présenter une différence significative de progestéronémie ($p = 0,027$), qui est inférieure à la progestéronémie moyenne de toutes les races confondues (Figure 17, Tableau 12). Ceci n'a pas été démontré pour le Berger Blanc Suisse ni le Terre-Neuve, par manque de données à cette période.

Figure 17 : Progestéronémie moyenne selon les races **entre J31 et J40**, comparativement à la progestéronémie toute race confondue.

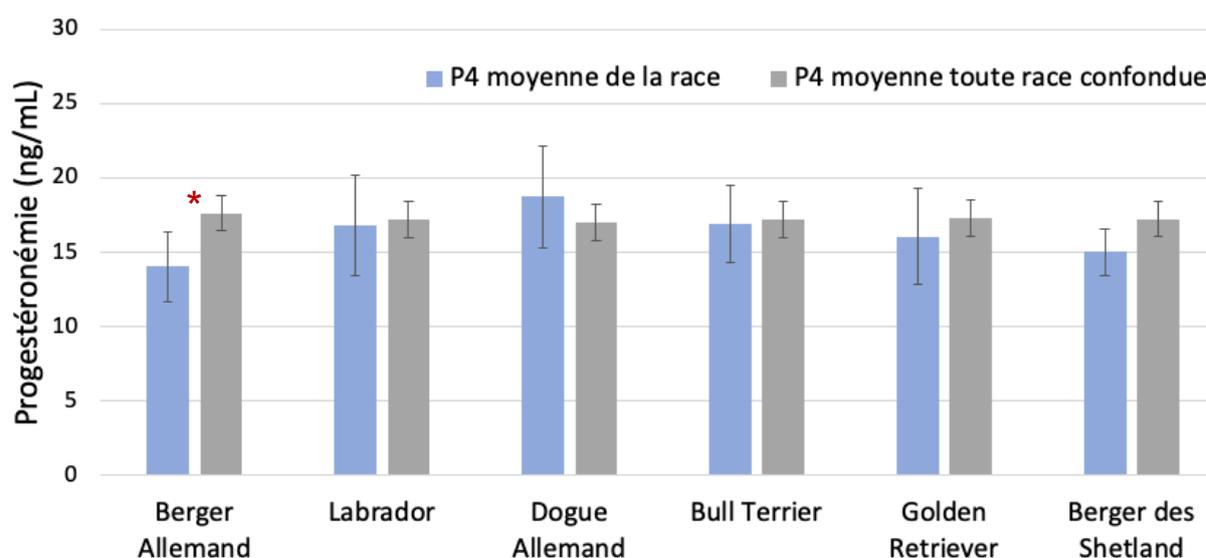


Tableau 12 : Progestéronémie moyenne selon les races entre J19 et J30, comparativement à la progestéronémie toute race confondue. **Les données en gras sont significatives**

J31-40	<i>Progestéronémie moyenne (ng/mL) de la race ± IC_{95%}</i>	<i>Progestéronémie moyenne (ng/mL) toute race confondue (excluant la race étudiée) ± IC_{95%}</i>	<i>p</i>
<i>Berger Allemand</i>	14,03 ± 2,35	17,63 ± 1,21	0,027 *
<i>Labrador</i>	16,80 ± 3,36	17,18 ± 1,20	0,84
<i>Dogue Allemand</i>	18,72 ± 3,41	17,01 ± 1,19	0,41
<i>Bull Terrier</i>	16,88 ± 2,58	17,19 ± 1,25	0,85
<i>Golden Retriever</i>	16,06 ± 3,84	17,28 ± 1,21	0,51
<i>Berger des Shetland</i>	15,00 ± 1,55	17,23 ± 1,16	0,43

4. Discussion

Dans cette étude, un grand nombre de chiennes et de races ont été recrutées et suivies pendant leur phase lutéale permettant d'avoir un échantillon conséquent et représentatif de 964 prélèvements, ce qui a permis de déterminer des valeurs de progestéronémie physiologiques toutes races confondues pour les différents stades de gestation.

Les chiennes ayant réalisé un suivi de chaleurs chez le vétérinaire traitant pouvaient avoir une date d'ovulation imprécise par le seul dosage de progestéronémie, sans échographie ovarienne. Ceci peut représenter un biais, à l'origine d'inséminations réalisées par le CERCA au mauvais moment et de chiennes non fécondées. Ces chiennes ont tout de même été incluses dans notre étude puisque ce biais n'avait pas de conséquence pour notre étude. Nos résultats montrent que 12% des chiennes accouplées naturellement ou inséminées au CERCA ont un diagnostic de gestation négatif, ce qui est conforme aux taux retrouvés dans la littérature (20% pour Hinderer et al., 2021). Ce taux de 12% peut sembler même inférieur, possiblement en lien avec une meilleure détection du jour de l'ovulation par une combinaison de 3 méthodes : le frottis vaginal, l'échographie ovarienne et le dosage de progestéronémie.

La limite supérieure de détection des concentrations de P4 par l'analyseur était de 40,0 ng/mL. Des concentrations supérieures pouvaient être rencontrées physiologiquement ou suite à une élévation de la progestéronémie en lien avec une supplémentation par de l'Utrogestan®. Ceci était le cas pour 13 chiennes gestantes, cependant, une détermination plus précise n'aurait pas donné des résultats différents biologiquement significatifs.

4.1. Cinétique de la progestéronémie

Nous retrouvons une cinétique décroissante décrite dans la littérature (Hinderer *et al.*, 2021). Dans notre étude, la progestéronémie était la plus élevée entre le 19^{ème} et le 25^{ème} jour de gestation (P4 = 21,99 [20,87 – 23,11] ng/mL), ce qui est similaire à l'affirmation de certains auteurs ayant déclaré que les concentrations les plus élevées étaient atteintes entre le 20^{ème} et le 35^{ème} jour après l'ovulation (Verstegen-Onclin et Verstegen, 2008). Cependant nous ne pouvons affirmer que la progestéronémie maximale ne soit pas atteinte avant le 19^{ème} jour de gestation, par manque de données sur cette période. La cinétique est ensuite décroissante et atteint un plateau entre le 31^{ème} et le 40^{ème} jour de gestation, pour décroître de nouveau jusqu'à la mise-bas, ce qu'on retrouve également dans l'étude de Concannon et al, 2009 (Figure 3).

La récente étude de 2021 publiée par Hinderer et al., décrit les données sur 121 chiennes de toute race. Ces auteurs étudient 3 périodes pendant la gestation : T1 (11-19^{ème} jour après ovulation), T2 (23-32^{ème} jour après ovulation) et T3 (52-60^{ème} jour après ovulation). Leurs résultats démontrent une différence significative de la progestéronémie entre les chiennes gestantes et non gestantes pour la période T3 ($p = 0,001$). Nous n'avons pas eu les moyens de démontrer cette affirmation dans notre étude car étant rétrospective, les chiennes non gestantes ne revenaient pas en consultation entre le 52 et le 60^{ème} jour post ovulation. Cependant, tout comme dans leur étude, nous retrouvons qu'il n'y a pas de différence significative de la progestéronémie entre les chiennes gestantes et les chiennes non gestantes *a minima* jusqu'au 35^{ème} jour de gestation.

Selon Becher et ses collègues, en 2010, les concentrations sériques de P4 devraient être supérieures à 20,0 ng/mL entre le 10^{ème} et 30^{ème} jour de gestation, ce qui n'est pas vérifié par notre étude qui montre la valeur moyenne de la progestéronémie entre le 26^{ème} et le 30^{ème} jour de gestation est de $18,55 \pm 1,21$ ng/mL toute races confondues. Des précautions doivent être prises puisque l'on a vu que les valeurs de progestéronémie peuvent varier quantitativement selon la technique utilisée. Les variations selon les races ont été détaillées plus loin dans la discussion.

4.2. Facteurs influençant la progestéronémie

Dans l'étude de Günzel-Apel et al., les auteurs mettent en évidence que les chiens de race Berger Allemands ($n = 41$) ont des concentrations sériques de P4 significativement plus faibles que les chiens d'autres races. Ceci est également démontré dans notre étude où les chiens de race Berger Allemand ($n = 48$) présentaient en moyenne une progestéronémie significativement plus basse entre le 19^{ème} et le 30^{ème} jour de gestation ($18,89 \pm 2,31$ ng/mL) que les autres races ($22,21 \pm 0,91$ ng/mL) ($p = 0,014$). Cette observation était similaire chez cette race entre le 31^{ème} et le 40^{ème} jour de gestation avec une progestéronémie moyenne à $14,03 \pm 2,35$ ng/mL contre $17,63 \pm 1,21$ ng/mL pour les autres races ($p = 0,027$). Dans notre étude, 12 chiennes Bergers Allemands sur 48 (25%) ont été supplémentées.

Les données mettent également en évidence deux autres races présentant une progestéronémie plus basse entre le 19^{ème} et le 30^{ème} jour de gestation : le Berger Blanc Suisse - très proche du Berger Allemand - qui présentait une progestéronémie moyenne de $16,89 \pm 2,98$ ng/mL (contre $22,04 \pm 0,88$ ng/mL toute race confondue) ($p = 0,018$) et supplémenté dans 80% des cas, ainsi que le Terre Neuve qui présentait une progestéronémie moyenne de 16,60

$\pm 2,39$ ng/mL (contre $21,98 \pm 0,87$ ng/mL toute race confondue, $p = 0,043$) et supplémenté dans 71% des cas.

Le Dogue Allemand présentait une progestéronémie plus haute que la moyenne entre le 19^{ème} et le 30^{ème} jour de gestation à $27,53 \pm 3,22$ ng/mL ($p = 1,32.10^{-5}$). Ce résultat n'est pas décrit dans la littérature et peut être surprenant quand on remarque que 12 Dogues Allemands sur 29 (41%) ont été supplémentées au CERCA pendant notre période d'étude, mais cette supplémentation était souvent tardive après le 30^{ème} jour de gestation, à l'exception d'une Dogue Allemand de 5 ans supplémentée au 25^{ème} jour de gestation malgré une progestéronémie > 40 ng/mL, car elle présentait 11 résorptions. Elle a poursuivi sa gestation sous supplémentation et mis bas par césarienne 3 chiots. Le Dogue Allemand ayant tendance à avoir de grosses portées, on peut s'interroger sur une hausse initiale de progestéronémie liée à une grande taille des portées dans cette race.

Toutes les races n'ont pas été étudiées car le nombre de chiennes au sein de chaque race n'était pas assez élevé pour donner des résultats représentatifs. D'autres études avec une plus grande cohorte seraient nécessaires afin d'étudier la progestéronémie habituelle rencontrée pendant la gestation de ces autres races. De ce fait nous avons rassemblé les différentes races en 4 gabarits (géant, grand, moyen et petit) afin d'étudier l'influence du gabarit sur la progestéronémie. Il s'est avéré qu'entre le 19^{ème} et le 30^{ème} jour de gestation, les grandes races entre 20 et 40kg ($n = 289$, $P4 = 19,28 \pm 0,97$ ng/mL) présentaient une progestéronémie significativement plus basse ($p = 8,8.10^{-5}$) que les petites races de moins de 10 kg ($n = 62$, $P4 = 24,57 \pm 3,19$ ng/mL). Ceci n'a pas été retrouvé dans d'autres études et l'on peut s'interroger sur la pertinence de ce résultat, sachant que les Bergers Allemands ($n = 48$) et Bergers Blancs Suisses ($n = 15$) étant très représentés dans notre étude et dans la catégorie « grande race », ceci a pu représenter un biais de sélection. En effet, on a vu précédemment que ces races présentaient une progestéronémie plus basse que les autres races.

L'influence de l'âge a été étudié et l'âge de 4 ans a été choisi arbitrairement pour établir les deux groupes (moins de 4 ans et plus de 4 ans). En effet, 4 ans représente l'âge moyen de notre cohorte et nous permettait d'avoir deux groupes équilibrés. L'influence de la parité a également été étudié. Aucun de ses deux facteurs n'a d'influence sur la progestéronémie dans notre étude, ce qui est similaire aux résultats d'Hinderer et al., 2021.

Une limite de l'étude est l'utilisation de chiennes tout-venant pour des données rétrospectives. Idéalement, une étude comparative inclurait des conditions strictement définies sur les chiennes incluses dans la cohorte, avec des facteurs environnementaux normalisés, une consultation avec examen clinique et prélèvement sanguin au même stade de gestation, une gestion normalisée de l'accouplement et un suivi post mise bas systématique. Notre étude nous a permis cependant d'inclure un grand nombre de chiennes de différentes races, et de les suivre à tous les stades de la gestation afin d'avoir des informations sur des variations physiologiques selon les races, les gabarits et de donner des valeurs standard de progestéronémie représentatives de la population canine générale en France.

4.3. Supplémentation en progestérone micronisée

47,7% des chiennes présentées au CERCA d'avril 2019 à décembre 2022 ont été supplémentées en progestérone micronisée par voie orale au cours de leur gestation, ce qui n'est pas représentatif de la population canine globale en France. En effet, le CERCA étant un centre spécialisé en reproduction, il accueille bon nombre de chiennes en bonne santé mais reçoit également plus fréquemment des chiennes ayant des problèmes de fertilité qu'une clinique généraliste, ce qui peut représenter un biais d'échantillonnage. Il aurait été intéressant de séparer les chiennes ayant eu des antécédents d'infertilité de celles n'en ayant pas eu afin d'étudier l'influence de ce critère, ce qui n'a pu être fait par manque de données dans les comptes rendus. On peut également s'interroger sur la nécessité de supplémenter certaines chiennes n'en ayant en réalité pas besoin (Hinderer *et al.*, 2021). Au CERCA, le principe de précaution incitait peut-être les cliniciens à supplémenter très tôt des chiennes de gros gabarit ou de certaines races comme le Berger Allemand, lorsque la progestéronémie leur semblait douteuse. De ce fait, on peut penser que de nombreuses chiennes supplémentées dans l'étude n'en avaient en réalité pas besoin.

Becher et ses collègues suggèrent qu'une baisse soudaine de P4 de 10 à 15 ng/mL entre le 20^{ème} et le 35^{ème} jour de gestation est une indication pour la supplémentation (Becher *et al.*, 2010). Ceci n'est pas repris par Hinderer *et al.*, qui montrent que les chiennes ayant une baisse de plus de 10 ng/mL de progestéronémie entre les deux contrôles (en moyenne espacés de 10 jours) ont poursuivi leur gestation sans complication (Hinderer *et al.*, 2021). Au CERCA, les cliniciens étaient plus enclins à supplémenter tôt une chienne pour ne pas prendre de risque d'hypolutéinisme à l'origine d'un arrêt de gestation. Cette pratique nous limite donc dans l'étude de l'influence d'une baisse de progestéronémie comme étant le signe d'une insuffisance lutéale et nous ne pouvons définir de seuil critique à partir duquel une baisse de progestéronémie nécessite une complémentation. De fait, d'autres études sont nécessaires pour affiner cette observation et définir des lignes directrices dans la supplémentation en progestérone ainsi que dans le suivi de la phase lutéale. Certains auteurs proposent tout de même de doser la progestéronémie une fois par semaine, et dans le cas où les concentrations de P4 descendent en dessous de 10 ng/mL, le dosage peut être effectué deux à quatre fois par semaine (Kustritz, 2001 ; Becher *et al.*, 2010)

Même si l'Utrogestan® apparaît comme un traitement sécuritaire avec très peu d'effets secondaires au vu des concentrations sériques en progestérone obtenues chez les chiennes supplémentées, il aurait été intéressant d'étudier l'apparition de ces potentiels effets, comme des perturbations de la mise bas, une masculinisation des chiots femelles ou de la cryptorchidie chez les chiots mâles (Verstegen *et al.*, 2008 ; Görlinger *et al.*, 2005). Ces données étant souvent manquantes par perte de vue des chiennes, nous n'avons pas eu les moyens de réaliser cette étude.

Même si les chiennes venant au CERCA sont souvent supplémentées en progestérone micronisée, nos données montrent qu'il y a bien une différence significative de progestéronémie entre les chiennes non supplémentées et les chiennes nécessitant un début de supplémentation, jusqu'au 45^{ème} jour de gestation. Les résultats montrent également que les chiennes en cours de supplémentation ont une progestéronémie non significativement différente des chiennes nécessitant un début de supplémentation, mais qui avoisine mieux les concentrations sériques des chiennes non supplémentées, ce qui prouve l'efficacité de cette supplémentation. Entre le 46^{ème} et 55^{ème} jour de gestation, il n'y a pas de différence significative entre la progestéronémie des chiennes non supplémentées et celles débutant une

supplémentation. On peut alors s'interroger sur la nécessité de supplémenter des chiennes qui n'en ont en réalité peut être pas besoin.

Certains auteurs indiquent que l'insuffisance lutéale a surtout lieu entre le 25^{ème} et le 35^{ème} jour de gestation (Verstegen *et al.*, 2008). Notre étude a montré que seulement 37% des chiennes débutent leur supplémentation entre le 26^{ème} et le 35^{ème} jour de gestation, ce qui est loin d'être une majorité puisque plus de la moitié (53%) des chiennes débutent leur supplémentation après le 36^{ème} jour de gestation. Cela laisse supposer que dans l'hypothèse où les chiennes supplémentées dans notre étude présentent une insuffisance lutéale avérée, celle-ci peut apparaître à tous les stades, en majorité entre le 26^{ème} et le 45^{ème} jour de gestation (75%).

CONCLUSION

Le but de notre étude était d'évaluer la progestéronémie à tous les stades de la gestation, d'étudier l'influence du statut gestationnel, de la race, du gabarit, de l'âge et de la parité sur la progestéronémie ainsi que l'incidence de la supplémentation en progestérone au CERCA et ses conséquences, grâce à une étude rétrospective sur les données recueillies au CERCA entre avril 2019 et 2022.

Les résultats présentés dans cette étude corroborent certaines conclusions rapportées et permettent d'affiner et parfois de contredire d'autres données préexistantes dans la littérature. En effet, notre étude inclut de nombreuses chiennes et un nombre important d'échantillons sanguins de progestérone de chiennes non gestantes et de chiennes gestantes supplémentées ou non, permettant d'estimer des valeurs physiologiques de progestéronémie à différents stades de la gestation. Ces valeurs ne sont pas toujours similaires aux données rapportées dans la littérature, même si la progression globale de la progestéronémie au cours de la gestation est la même avec une cinétique décroissante atteignant un plateau entre le 31^{ème} et le 40^{ème} jour de gestation. Nous avons également mis en évidence que les chiennes de grand gabarit entre 20 et 40 kg présentent une progestéronémie physiologiquement plus basse que les chiennes de petit gabarit de moins de 10 kg à un stade identique de la gestation, ce qui est également le cas de certaines races (Berger Allemand, Berger Blanc Suisse et Terre-Neuve), sans pour autant démontrer que cette progestéronémie plus faible nécessite une complémentation en progestérone pour mener la gestation à terme. En effet il semble que les chiennes au CERCA soient supplémentées assez précocement et que cela permet d'augmenter significativement la progestéronémie qui avoisine celle des chiennes non supplémentées. Cependant nous n'avons pas pu démontrer la nécessité de cette supplémentation pour mener à terme ces gestations. Il est donc probable que de nombreuses supplémentations ne soient en réalité pas nécessaires.

De ce fait, d'autres études sont nécessaires afin d'étudier l'intérêt et les effets de la supplémentation ou non supplémentation sur le déroulé de la gestation chez les races précédemment citées. L'influence de la supplémentation en progestérone sur le développement éventuel d'anomalies chez les fœtus (cryptorchidie, masculinisation des fœtus femelles, etc) reste également à étudier.

ANNEXE

Tableau 13 : informations sur les chiennes incluses dans l'étude.

N°	Race <i>+ P_{réel} OU P_{moyen}</i>	Âge (années)	Jour de gestation (post ovulation)	Progestéronémie (ng/mL)
1	Akita américain <i>P_{moy} = 35-40kg</i>	3,41	36	19,10
2	Akita Inu	2,74	29	15,1
3	<i>P_{moy} = 25-30kg</i>	5,84	23	14,2
4		3,73	25	21,10
5		1,38	35	16,7
6	American Bully	1,77	24	36,6
7	<i>P_{moy} = 20-40kg</i>	2,47	24	32,1
8		2,96	36	26,8
9		1,38	36	24
10		3,82	23	22,3
11		2,04	23	33,1
12		2,28	32	26,6
13		2,18	30	24,1
14	American Staff	6,30	38	14,9
15	<i>P_{moy} = 25-32kg</i>	3,86	28	21
16		3,03	32	22,5
17		3,86	24	30,2
18		6,92	24	21,5
19		4,47	25	25,2
20	Beagle x pinscher <i>P_{réel} = 11kg</i>	4,74	33	11,30
21		5,15	22	24,10
22	Bearded Collie	4,48	23	20,6
23	<i>P_{moy} = 18-27kg</i>	6,70	40	15,2
24		4,70	19	20,60
25		6,53	25	15,20
26		5,90	23	25,30
27		6,92	26	18,10
28		4,80	33	6,84
29	Berger Allemand	2,64	35	8,19
30	<i>P_{moy} = 22-32kg</i>	4,93	26	14,00
31		3,83	23	12,80
32		4,11	29	11,60
33		4,70	27	8,90
34		5,10	24	12,20

35		7,08	22	13,50
36		3,77	27	17,90
37		2,92	44	7,96
38		2,87	23	14,88
39		3,19	28	11,00
40		1,81	25	15,8
41		2,10	25	18,4
42		8,14	36	16,6
43		5,72	29	16,3
44		4,21	24	32,2
45		3,32	23	14,1
46		2,10	27	32,2
47		2,10	36	18,2
48		3,38	25	20
49		3,31	28	14
50		2,91	23	15,4
51		4,75	26	16,3
52		2,86	22	20,1
53		7,08	25	10,6
54		4,64	28	17,1
55		4,50	24	14,7
56		3,42	21	28,3
57		2,96	21	18,6
58		3,81	37	10,2
59		4,18	25	15,8
60		2,36	28	24,7
61		2,45	36	18,1
62		3,12	26	16,8
63		2,95	31	15,5
64		4,67	22	10,8
65		3,61	25	17,4
66		2,27	33	3,37
67		4,91	29	9,73
68		2,65	25	22,1
69		3,75	24	22
70		3,82	25	17,9
71		1,77	21	37,7
72		4,36	26	13,90
73	Berger australien	2,12	41	6,78
74	<i>P_{moy} = 16-25kg</i>	3,88	23	19,90

75		7,03	22	18,7
76		4,84	28	14,40
77		4,58	23	14,80
78		7,07	26	14,80
79		4,22	24	24,20
80		1,99	29	15,80
81		2,10	24	17,60
82		3,39	28	13,1
83	Berger Blanc Suisse	3,89	25	17,4
84	<i>P_{moy} = 25-35kg</i>	3,90	24	25,3
85		4,64	29	14,1
86		3,29	22	17,5
87		8,23	29	12,2
88		7,06	27	18,7
89		4,09	24	16,1
90		1,80	25	15,6
91		5,64	22	27,50
92		3,26	23	33,20
93	Berger de Brie	6,56	24	22,1
94	<i>P_{moy} = 23-28kg</i>	2,45	25	25,5
95		2,75	28	24,3
96		7,61	37	11,70
97		6,01	31	9,61
98		6,03	38	33,30
99		6,33	25	17,00
100		5,12	25	21,40
101		3,03	43	7,82
102	Berger des Shetland	1,85	31	14,50
103	<i>P_{moy} = 6-12kg</i>	2,44	29	18,2
104		2,94	28	20,6
105		4,20	24	29,1
106		3,25	34	14,8
107		3,73	47	10,7
108		5,53	34	7,15
109		2,88	23	39,20
110	Berger de Caucase	2,90	32	15,10
111	<i>P_{moy} > 40kg</i>	4,05	32	14,50
112		3,38	24	19,8
113	Bouledogue Anglais	2,10	25	28,9
114	<i>P_{moy} = 18-23kg</i>	6,36	25	18,1

115		3,50	41	16
116		1,66	24	28,2
117	Bouledogue français <i>P_{moy} = 10-16kg</i>	3,03	37	9,20
118		2,11	26	21,9
119		2,06	25	35,22
120	Bouvier Australien <i>P_{moy} = 15-22kg</i>	6,06	25	16,60
121		3,61	23	16,2
122		3,39	24	25
123	Bouvier Bernois <i>P_{moy} = 35-46kg</i>	2,39	23	24,70
124		5,77	24	20,6
125		6,19	24	18,5
126		4,92	29	11,8
127		2,96	31	14,6
128	Boxer <i>P_{moy} = 25-29kg</i>	6,56	27	12,10
129		6,32	26	24,00
130		5,07	22	15,5
131		7,44	22	29
132		6,20	24	36,9
133	Braque de Weimar <i>P_{moy} = 25-35kg</i>	4,99	24	16,00
134		6,85	27	11,10
135		2,19	42	12,5
136		4,44	28	14,8
137		3,43	26	7,71
138	Bull Terrier <i>P_{moy} = 20-30kg</i>	3,55	32	14,50
139		2,86	21	21,60
140		7,31	24	19,50
141		5,06	25	19,8
142		3,67	21	24,8
143		3,77	26	23,2
144		5,06	27	22,4
145		1,64	23	19,9
146		2,65	25	25,8
147		1,92	23	29,5
148	1,49	34	15,2	
149	2,57	24	21,2	
150	4,08	22	19,8	
151	3,51	23	23,9	
152	2,44	31	22,8	
153	3,01	45	15	
154	5,84	27	23,4	

155		2,40	29	16,9
156		4,90	26	19,3
157		1,80	28	9,59
158		4,89	25	19,50
159	Cane Corso	2,12	26	13,20
160	<i>P_{moy} > 40kg</i>	3,12	22	15,4
161		2,40	23	22,5
162	Caniche	7,47	24	20,7
163	<i>P_{moy} < 10kg</i>	2,96	32	16,1
164	Carlin	2,32	33	12,60
	<i>P_{moy} < 10kg</i>			
165	Cavalier King Charles	3,20	29	17,3
166	<i>P_{moy} < 10kg</i>	5,40	21	18,9
167	Chien Loup de Saarlös	5,57	27	13,20
	<i>P_{moy} = 30-35kg</i>			
168	Chihuahua	3,01	24	17,4
169	<i>P_{moy} < 10kg</i>	1,85	34	23,1
170		3,57	27	20,00
171	Chow Chow	2,11	30	9,05
172	<i>P_{moy} = 20-27kg</i>	4,13	25	16,80
173		5,33	25	24,7
174	Cocker Anglais	6,36	27	18,3
175	<i>P_{moy} = 13-15kg</i>	4,08	35	23,7
176	Dalmatien	6,10	26	18,2
177	<i>P_{moy} = 16-24kg</i>	6,68	25	19,9
178		3,71	21	28,60
179	Dobermann	3,80	28	25,9
180	<i>P_{moy} = 32-35kg</i>	3,08	28	23,4
181		3,97	24	20,60
182		4,91	25	40,00
183		3,55	31	15,90
184		3,30	22	35,20
185		4,47	33	19,40
186		3,30	27	15,70
187	Dogue Allemand	4,20	24	23,00
188	<i>P_{moy} > 40kg</i>	3,67	27	24,3
189		4,47	33	19,4
190		5,46	24	25,6
191		5,02	21	17,6
192		3,94	22	25,5
193		3,98	26	33,8

194		3,14	34	12,9
195		4,25	22	28,4
196		2,75	23	33,7
197		3,85	25	29,7
198		2,02	23	> 40
199		2,87	27	34,9
200		3,13	31	17,7
201		4,06	24	38
202		2,02	28	21,5
203		3,27	26	26,3
204		4,09	21	27,4
205		3,25	23	29,7
206		3,47	27	19,3
207		5,01	25	27,9
208		2,21	23	29,7
209		4,01	24	23,3
210		3,48	39	15,2
211		5,63	24	15,1
212	Dogue de Bordeaux	5,72	23	34,8
213	<i>P_{moy} > 40kg</i>	5,57	40	14
214		6,69	43	11,9
215		3,93	24	25,7
216	Épagneul breton	5,13	27	37,5
	<i>P_{moy} = 14-18kg</i>			
217		3,63	25	30,9
218	Épagneul papillon	5,04	21	28,3
219	<i>P_{moy} < 10kg</i>	1,89	24	20,70
220	Eurasier	2,69	23	23,8
	<i>P_{moy} = 18-26kg</i>			
221		5,49	24	16,00
222		4,33	23	26,30
223		2,02	33	13,9
224		1,89	22	23,9
225		6,53	22	16,8
226	Golden Retriever	5,23	29	20
	<i>P_{moy} = 25-32kg</i>			
227		4,27	25	18
228		4,41	37	22,7
229		2,60	25	22,1
230		4,31	27	19,6
231		3,20	23	21,4

232		3,12	32	16,7
233		5,41	22	24,5
234		5,86	28	16,4
235		3,10	32	12,8
236		2,26	27	11,3
237		4,45	26	23,3
238	Grand Caniche	5,77	26	29,60
239	<i>P_{moy} = 18-23kg</i>	3,85	24	20,2
240	Hovawart	5,57	25	11,70
	<i>P_{réel} = 33,2kg</i>			
241	Jack Russell Terrier	2,46	29	15
242	<i>P_{moy} < 10kg</i>	3,56	23	20,00
243		3,59	27	12,60
244		3,82	24	12,60
245		5,10	25	11,50
246		2,10	32	11,70
247		2,27	24	10,80
248		4,87	24	11,70
249		4,53	29	15,1
250		5,45	26	16,2
251		3,44	27	22,9
252		1,74	33	19,6
253		6,84	21	33,6
254		3,56	30	24
255		2,12	36	16,5
256	Labrador	3,61	20	11,7
257	<i>P_{moy} = 25-32kg</i>	2,56	29	21,4
258		4,14	36	18,7
259		5,91	29	16,7
260		2,68	32	12,1
261		1,97	25	18,3
262		4,27	25	17,6
263		3,04	39	14,4
264		7,20	25	20,4
265		5,06	23	34,6
266		2,60	25	17,7
267		5,78	25	17,5
268		2,85	26	20,5
269		3,54	31	22,4
270		4,43	24	14,6

271		4,77	24	16,6
272		4,05	24	11,6
273		5,73	23	21,60
274		4,07	26	11,10
275		3,72	28	14,30
276		5,71	25	22,30
277		5,25	22	9,59
278		5,85	25	9,48
279		4,21	30	16,4
280	Leonberg <i>P_{moy} > 40kg</i>	3,12	26	20,3
281		2,51	28	25,8
282		4,39	26	17,1
283		2,31	25	23,3
284		3,82	25	16,6
285		4,25	23	18
286		4,70	22	20,8
287		4,21	24	15,2
288	Lévrier Afghan <i>P_{moy} = 26-34kg</i>	2,86	27	15,40
289		5,62	26	15,40
290		8,47	30	10,70
291	Malinois	7,66	26	10,20
292	<i>P_{moy} = 20-25kg</i>	4,04	24	23
293		2,56	27	23,2
294		5,78	26	17
295		6,55	26	12,60
296		1,70	24	27,80
297		2,82	21	21,80
298	Mastiff	4,81	24	14,1
299	<i>P_{moy} > 40kg</i>	4,65	23	24,6
300		2,82	21	21,8
301		2,38	26	14,40
302		2,90	20	23,5
303	Mudi <i>P_{moy} = 11-13kg</i>	2,12	25	32,5
304	Old English Bull Dog <i>P_{réel} = 30,3kg</i>	2,79	23	25
305	Parson Russell Terrier <i>P_{réel} = 9,3kg</i>	4,95	24	> 40
306	Renascence bulldog <i>P_{moy} = 25-35kg</i>	2,85	23	22,9
307	Rhodesian Ridgeback	3,26	23	13,70

308	<i>P_{moy} = 32kg</i>	1,44	28	21,7
309		6,43	25	22,9
310		2,54	26	21,7
311	Rottweiller	6,61	31	15,2
312	<i>P_{moy} = 35-48kg</i>	5,68	26	25
313	Ruskiy Toy	4,62	25	> 40
	<i>P_{réel} = 3,6kg</i>			
314		2,96	23	18,30
315	Saint Bernard	4,71	25	14,7
316	<i>P_{moy} > 40kg</i>	5,95	25	15,3
317	Saluki	5,12	33	17,20
	<i>P_{réel} = 21,6</i>			
318		3,87	27	12,30
319	Schnauzer nain	2,29	27	19,4
320	<i>P_{moy} < 10kg</i>	2,72	25	21,9
321		5,65	24	21,90
322		3,65	23	11,30
323	Setter Gordon	4,27	25	19,30
324	<i>P_{moy} = 20-32kg</i>	6,66	22	24,90
325		6,75	25	13,1
326		4,97	28	16,1
327	Spitz de Wisigoth	3,12	28	18,10
	<i>P_{réel} = 12,6kg</i>			
328	Spitz Nain	6,29	24	25,60
329	<i>P_{moy} < 10kg</i>	3,52	26	31,7
330	Staffie	6,08	24	20,8
331	<i>P_{moy} = 11-15kg</i>	5,12	26	19,1
332	Teckel à poil dur	4,67	24	> 40
	<i>P_{réel} = 9,7kg</i>			
333		2,74	22	13,50
334		3,12	22	13,70
335		3,00	27	15,80
336	Terre neuve	1,78	23	17,4
337	<i>P_{moy} > 40kg</i>	4,07	21	19,5
338		2,29	22	14,6
339		3,26	23	18,6
340	Terrier noir Russe	5,62	24	20,80
	<i>P_{réel} = 61kg</i>			
341	Tervueren	3,04	26	18,8
342	<i>P_{moy} = 20-25kg</i>	7,48	32	13,2
343	Welsh Corgi	6,70	32	14,50
344	<i>P_{moy} = 10-13kg</i>	2,95	29	20,5

345		3,98	28	20,40
346	Whippet	1,80	26	23,2
347	<i>P_{moy} = 10-13kg</i>	3,65	26	24,3
348	Yorkshire	3,75	27	33,4
349	<i>P_{moy} < 10kg</i>	3,61	26	28,6

LISTE DES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALLEN, W.E., MEREDITH, M.J. (1981) Detection of pregnancy in the bitch: a study of abdominal palpation, A-mode ultrasound and Doppler ultrasound techniques. *Journal of Small Animal Practice* vol. 22, n° 9, p. 609-622. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1981.tb01418.x>]
- BECHER, A., WEHREND, A., GOERICKE-PESCH, S. (2010) Luteale Insuffizienz bei der Hündin – Symptome, Diagnose, Folgen und Therapie: Eine Übersicht der Literatur. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere* vol. 38, n° 06, p. 389-396. [<https://doi.org/10.1055/s-0038-1622870>]
- BILBROUGH, G., GLAVAN, T. (2019) Catalyst® Progesterone for in-house measurement of progesterone in plasma from bitches. In *Idexx Laboratories* [<https://ca.idexx.com/files/progesterone-white-paper-ca-en.pdf>] (consulté le 11.07.2024)
- BONDESTAM, S., KÄRKKÄINEN, M., ALITALO, I., *et al.* (1984) Evaluating The Accuracy of Canine Pregnancy Diagnosis and Litter Size Using Real-Time Ultrasound. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 25, n° 3, p. 327-332. [<https://doi.org/10.1186/BF03547247>]
- CHAPWANYA, A., CLEGG, T., STANLEY, P., *et al.* (2008) Comparison of the Immulite and RIA assay methods for measuring peripheral blood progesterone levels in Greyhound bitches. *Theriogenology* vol. 70, n° 5, p. 795-799. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.05.047>]
- CHASTANT, S., TAHIR, M.Z., REYNAUD, K., *et al.* (2014) Targets and Roles of Progesterone during the Perioovulatory Period in the Bitch. *The Thai Veterinary Medicine* vol. 44, Suppl.1, p59-67
- CONCANNON, P., TSUTSUI, T., SHILLE, V. (2001) Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement* vol. 57, p. 169-179.
- CONCANNON, P.W. (2011) Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science* vol. 124, n° 3-4, p. 200-210. [<https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.028>]
- CONCANNON, P.W., CASTRACANE, V.D., TEMPLE, M., *et al.* (2009) Endocrine control of ovarian function in dogs and other carnivores. *Anim. Reprod.*, vol.6, n1, p.172-193
- CONCANNON, P.W., HANSEL, W., VISEK, W.J. (1975) The Ovarian Cycle of the Bitch: Plasma Estrogen, LH and Progesterone. *Biology of Reproduction* vol. 13, n° 1, p. 112-121. [<https://doi.org/10.1095/biolreprod13.1.112>]
- CONCANNON, P.W., WEINSTEIN, P., WHALEY, S., *et al.* (1987) Suppression of luteal function in dogs by luteinizing hormone antiserum and by bromocriptine. *Reproduction* vol. 81, n° 1, p. 175-180. [<https://doi.org/10.1530/jrf.0.0810175>]
- CONLEY, A.J., GONZALES, K.L., ERB, H.N., *et al.* (2023) Progesterone Analysis in Canine Breeding Management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 53, n° 5, p. 931-949. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.05.007>]

- DAVIDSON, A.P., BAKER, T.W. (2009) Reproductive Ultrasound of the Bitch and Queen. *Topics in Companion Animal Medicine*, Reproduction vol. 24, n° 2, p. 55-63. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2008.11.002]
- DE GIER, J., KOOISTRA, H.S., DJAJADININGRAT-LAANEN, S.C., *et al.* (2006) Temporal relations between plasma concentrations of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol-17 β , progesterone, prolactin, and α -melanocyte-stimulating hormone during the follicular, ovulatory, and early luteal phase in the bitch. *Theriogenology* vol. 65, n° 7, p. 1346-1359. [https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.08.010]
- EKER, K., SALMANOĞLU, M. (2006) Ultrasonographic Monitoring of Follicular Development, Ovulation and Corpora lutea Formation in a Bitch. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences* vol. 30, n° 6, p. 589-592. [https://doi.org/-]
- ENGLAND, G., RUSSO, M., FREEMAN, S. (2009) Follicular Dynamics, Ovulation and Conception Rates in Bitches. *Reproduction in Domestic Animals* vol. 44, n° s2, p. 53-58. [https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01416.x]
- ENGLAND, G., HEIMANDAHL, A. *et al.* (2010) BSAVA Manual of Canine and Feline Reproduction and Neonatology, 2nd edition. Quedgeley, British Small Animal Veterinary Association.
- FELDMAN, E.C., NELSON, R.W. (2004) Canine and feline endocrinology and reproduction, 3rd edition. St. Louis, Mo, Saunders.
- FONTBONNE, A. (2023) Causes of pregnancy arrest in the canine species. *Reproduction in Domestic Animals* vol. 58, n° S2, p. 72-83. [https://doi.org/10.1111/rda.14407]
- FONTBONNE, A., MAENHOUDT, C., THOUMIRE, S., *et al.* (2021) Evaluation of surface plasmon field-enhanced fluorescence spectroscopy for rapid measurement of progesterone concentration in bitches. *American Journal Of Veterinary Research*, 82(5), 417-424. [https://doi.org/10.2460/ajvr.82.5.417]
- GLORIA, A., CONTRI, A., CARLUCCIO, A., *et al.* (2018) Blood periovulatory progesterone quantification using different techniques in the dog. *Animal Reproduction Science* vol. 192, p. 179-184. [https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.03.006]
- GOGNY, A. (2012) Utilisation de la progestérone et de ses analogues dans le contrôle de la reproduction. *Le Point Vétérinaire expert canin* n° 330 du 01/11/2012.
- GÖRLINGER, S., GALAC, S., KOOISTRA, H.S., *et al.* (2005) Hypoluteoidism in a bitch. *Theriogenology* vol. 64, n° 1, p. 213-219. [https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2004.12.011]
- GÜNZEL-APEL, A., URHAUSEN, C., WOLF, K., *et al.* (2012) Serum Progesterone in Pregnant Bitches Supplemented with Progestin Because of Expected or Suspected Luteal Insufficiency. *Reproduction in Domestic Animals* vol. 47, n° s6, p. 55-60. [https://doi.org/10.1111/rda.12029]
- GÜNZEL-APEL, A.-R., ZABEL, S., BUNCK, C.F., *et al.* (2006) Concentrations of progesterone, prolactin and relaxin in the luteal phase and pregnancy in normal and short-cycling German Shepherd dogs. *Theriogenology, Basic and Applied Research on Domestic, Exotic and Endangered Carnivores* vol. 66, n° 6, p. 1431-1435.

[<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.01.030>]

HAAFTEN, B. van, BEVERS, M.M., BROM, W.E. van den, *et al.* (1994) Increasing sensitivity of the pituitary to GnRH from early to late anoestrus in the beagle bitch. *Reproduction* vol. 101, n° 1, p. 221-225. [<https://doi.org/10.1530/jrf.0.1010221>]

HALASZ, M., SZEKERES-BARTHO, J. (2013) The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *Journal of Reproductive Immunology*, vol. 97, n° 1, p. 43-50. [<https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.10.011>]

HARGROVE, J.T., MAXSON, W.S., WENTZ, A.C. (1989) Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* vol. 161, n° 4, p. 948-951. [[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90759-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90759-x)]

HAYER, P., GÜNZEL-APEL, A.R., LÜERSSEN, D., *et al.* (1993) Ultrasonographic monitoring of follicular development, ovulation and the early luteal phase in the bitch. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement* vol. 47, p. 93-100.

HINDERER, J., LÜDEKE, J., RIEGE, L., *et al.* (2021) Progesterone Concentrations during Canine Pregnancy. *Animals* vol. 11, n° 12, p. 3369. [<https://doi.org/10.3390/ani11123369>]

JOHNSON, C.A. (2008) Pregnancy management in the bitch. *Theriogenology* vol. 70, n° 9, p. 1412-1417. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.09.009>]

JOHNSON, C. A. (2008) High-risk pregnancy and hypoluteoidism in the bitch. *Theriogenology* vol. 70, n° 9, p. 1424-1430. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.09.010>]

KOOISTRA, H.S., OKKENS, A.C., BEVERS, M.M., *et al.* (1999) Concurrent Pulsatile Secretion of Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone during Different Phases of the Estrous Cycle and Anestrus in Beagle Bitches. *Biology of Reproduction* vol. 60, n° 1, p. 65-71. [<https://doi.org/10.1095/biolreprod60.1.65>]

KOWALEWSKI, M.P. (2014) Luteal regression vs. prepartum luteolysis: Regulatory mechanisms governing canine corpus luteum function. *Reproductive Biology* vol. 14, n° 2, p. 89-102. [<https://doi.org/10.1016/j.repbio.2013.11.004>]

KRACHUDEL, J., BONDZIO, A., EINSPANIER, R., *et al.* (2013) Luteal insufficiency in bitches as a consequence of an autoimmune response against progesterone? *Theriogenology* vol. 79, n° 9, p. 1278-1283. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.02.025>]

KUSTRITZ, R. (2001) Use of Supplemental Progesterone in Management of Canine Pregnancy | IVIS. [<https://www.ivis.org/library/recent-advances-small-animal-reproduction/use-of-supplemental-progesterone-management-of>] (consulté le 24/10/2023).

LOPATE, C. (2008) Estimation of gestational age and assessment of canine fetal maturation using radiology and ultrasonography: A review. *Theriogenology* vol. 70, n° 3, p. 397-402. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.05.034>]

MANSOUR, A., ABDELJELIL, M.C., BOUGHERARA, H., *et al.* (2020) Color-Doppler Ultrasonography to Predict the Moment of Ovulation in the Bitch. *Advances in Animal and Veterinary Sciences* vol. 8, n° 7. [<https://doi.org/10.17582/journal.aavs/2020/8.7.709.714>]

- MIR, F., BILLAULT, C., FONTAINE, E., *et al.* (2011) Estimated Pregnancy Length from Ovulation to Parturition in the Bitch and its Influencing Factors: A Retrospective Study in 162 Pregnancies. *Reproduction in Domestic Animals* vol. 46, n° 6, p. 994-998. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2011.01773.x>]
- OKKENS, A.C., DIELEMAN, S.J., BEVERS, M.M., *et al.* (1986) Influence of hypophysectomy on the lifespan of the corpus luteum in the cyclic dog. *Reproduction* vol. 77, n° 1, p. 187-192. [<https://doi.org/10.1530/jrf.0.0770187>]
- ONCLIN, K., VERSTEGEN, J.P. (1997) In vivo investigation of luteal function in dogs: Effects of cabergoline, a dopamine agonist, and prolactin on progesterone secretion during mid-pregnancy and -diestrus. *Domestic Animal Endocrinology* vol. 14, n° 1, p. 25-38. [[https://doi.org/10.1016/S0739-7240\(96\)00093-8](https://doi.org/10.1016/S0739-7240(96)00093-8)]
- PAPA, P.C., KOWALEWSKI, M.P. (2020) Factors affecting the fate of the canine corpus luteum: Potential contributors to pregnancy and non-pregnancy. *Theriogenology*, vol. 150, p. 339-346. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.01.081>]
- REYNAUD, K., FONTBONNE, A., MARSELOO, N., *et al.* (2005) Maturation ovocytaire, fécondation et développement embryonnaire chez la chienne. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* vol. 158, n° 2, p. 167-172. [<https://doi.org/10.4267/2042/47765>]
- REYNAUD, K., SAINT-DIZIER, M., TAHIR, M.Z., *et al.* (2015) Progesterone Plays a Critical Role in Canine Oocyte Maturation and Fertilization¹. *Biology of Reproduction* vol. 93, n° 4, p. 87, 1-9. [<https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.130955>]
- ROOT KUSTRITZ, M.V. (2012) Managing the Reproductive Cycle in the Bitch. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 42, n° 3, p. 423-437. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.01.012>]
- ROOT KUSTRITZ, M.V. (2005) Pregnancy diagnosis and abnormalities of pregnancy in the dog. *Theriogenology* vol. 64, n° 3, p. 755-765. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.05.024>]
- SOUSA, L.M.M. de C., SILVA, R.D.S., FONSECA, V.U. da, *et al.* (2016) Is the canine corpus luteum an insulin-sensitive tissue? *The Journal of Endocrinology* vol. 231, n° 3, p. 223-233. [<https://doi.org/10.1530/JOE-16-0173>]
- SZIKOLA M., (2001), Insuffisance lutéale chez la chienne. Etude de la cinétique de la progestérone micronisée administrée par voie orale, Thèse de doctorat vétérinaire, École nationale vétérinaire VetAgrosup, Lyon.
- TAL, S., MAZAKI-TOVI, M., DRUKER, S., *et al.* (2020) Evaluation of two chemiluminescent assays compared with radioimmunoassay for serum progesterone measurement in bitches. *Theriogenology* vol. 147, p. 116-123. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.11.026>]
- TANI, H., INABA, T., TAMADA, H., *et al.* (1996) Increasing gonadotropin-releasing hormone release by perfused hypothalamus from early to late anestrus in the beagle bitch. *Neuroscience Letters* vol. 207, n° 1, p. 1-4. [[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12471-X](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12471-X)]
- TARABORRELLI, S. (2015) Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* vol. 94, n° S161, p. 8-16.

[<https://doi.org/10.1111/aogs.12771>]

TIBOLD, A., THURÓCZY, J. (2009) Progesterone, Oestradiol, FSH and LH Concentrations in Serum of Progesterone-Treated Pregnant Bitches with Suspected Luteal Insufficiency. *Reproduction in Domestic Animals* vol. 44, n° s2, p. 129-132. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2009.01395.x>]

TOAL, R.L., WALKER, M.A., HENRY, G.A. (1986) a comparison of real-time ultrasound, palpation and radiography in pregnancy detection and litter size determination in the bitch. *Veterinary Radiology* vol. 27, n° 4, p. 102-108. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1986.tb00013.x>]

VERSTEGEN, J., DHALIWAL, G., VERSTEGEN-ONCLIN, K. (2008) Canine and feline pregnancy loss due to viral and non-infectious causes: A review. *Theriogenology* vol. 70, n° 3, p. 304-319. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.05.035>]

VERSTEGEN-ONCLIN, K., VERSTEGEN, J. (2008) Endocrinology of pregnancy in the dog: A review. *Theriogenology*, vol. 70, n° 3, p. 291-299. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.038>]

WALTER, B. (2020) Anti-Müllerian hormone in dogs and cats reproduction. *Reproduction in Domestic Animals* vol. 55, n° S2, p. 26-31. [<https://doi.org/10.1111/rda.13603>]

WANKE, M.M., LOZA, M.E., REBUELTO, M. (2006) Progestin treatment for infertility in bitches with short interestrus interval. *Theriogenology*, Basic and Applied Research on Domestic, Exotic and Endangered Carnivores vol. 66, n° 6, p. 1579-1582. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.01.013>]

WILDT, D.E., CHAKRABORTY, P.K., PANKO, W.B., *et al.* (1978) Relationship of Reproductive Behavior, Serum Luteinizing Hormone and Time of Ovulation in the Bitch. *Biology of Reproduction* vol. 18, n° 4, p. 561-570. [<https://doi.org/10.1095/biolreprod18.4.561>]

ZEDDA, M.T., BOGLIOLO, L., ANTUOFERMO, E., *et al.* (2017) Hypoluteoidism in a dog associated with recurrent mammary fibroadenoma stimulated by progestin therapy. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 59, p. 55. [<https://doi.org/10.1186/s13028-017-0324-x>]

ÉVOLUTION DE LA PROGESTÉRONÉMIE AU COURS DE LA GESTATION CHEZ LA CHIENNE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE À PARTIR DES DONNÉES DU CERCA DE 2019 À 2022

AUTEUR : Camille RÉAUX

RÉSUMÉ :

La progestérone est indispensable à la gestation. Chez les mammifères, elle contribue au développement de l'endomètre et induit une inhibition des contractions utérines amples. Ce mécanisme soutenu et durable permet le maintien de la gestation. Chez la chienne gestante, la progestérone est produite exclusivement par le tissu lutéal des corps jaunes ovariens. Ainsi, dans cette espèce, toute baisse anormale de la progestéronémie mettra en péril la poursuite de la gestation et sera dénommée insuffisance lutéale.

Notre étude rétrospective a inclus 349 chiennes et 964 échantillons sanguins de progestérone de chiennes non gestantes et de chiennes gestantes, supplémentées ou non, ce qui nous a permis de décrire, au cours de la gestation, une cinétique de progestéronémie décroissante avec un plateau entre le 31^{ème} et le 40^{ème} jour post ovulation. Nous avons également mis en évidence que les chiennes de grand gabarit entre 20 et 40 kg présentent une progestéronémie physiologiquement plus basse que les chiennes de petit gabarit de moins de 10 kg à un stade identique de la gestation, ce qui est également le cas de certaines races (Berger Allemand, Berger Blanc Suisse et Terre-Neuve), sans pour autant démontrer que cette progestéronémie plus faible nécessite une complémentation en progestérone pour mener la gestation à terme. En effet, il semble que les chiennes au CERCA soient supplémentées assez précocement et que cela permet d'augmenter significativement la progestéronémie qui avoisine celle des chiennes non supplémentées. Cependant nous n'avons pas pu démontrer la nécessité de cette supplémentation pour mener à terme ces gestations, d'autres études sont donc nécessaires afin d'étudier l'intérêt de la supplémentation ou non supplémentation sur le déroulé de la gestation chez les races précédemment citées, ainsi que les effets secondaires possiblement associés.

MOTS CLÉS : CHIENNE / REPRODUCTION / PROGESTÉRONÉ / GESTATION / INSUFFISANCE LUTÉALE / SUPPLÉMENTATION

JURY :

Président : Pr Laurent TIRET

Directeur de thèse : Pr Alain FONTBONNE

Examinatrice : Dr Ghita BENCHEKROUN

PROGESTERONEMIA EVOLUTION DURING GESTATION IN THE BITCH: RETROSPECTIVE STUDY USING CERCA DATA FROM 2019 TO 2022

AUTHOR: Camille RÉAUX

SUMMARY:

Progesterone is essential for gestation. In mammals, it contributes to the development of the endometrium and inhibits ample uterine contractions. This sustained and long-lasting mechanism enables gestation to be maintained. In the pregnant bitch, progesterone is produced exclusively by the luteal tissue of the ovarian corpora lutea. Thus, in this species, any abnormal drop in progesterone levels will jeopardize the continuation of gestation, and is referred to as luteal insufficiency.

Our retrospective study included 349 bitches and 964 progesterone blood samples from non-pregnant bitches and pregnant bitches, supplemented or not, which enabled us to describe, for pregnant bitches, a decreasing progesteronemia kinetics with a plateau between days 31 and 40 post ovulation. We have also shown that large bitches weighing between 20 and 40 kg have physiologically lower progesteronemia than small bitches weighing less than 10 kg at the same stage of gestation, which is also the case for certain breeds (German Shepherd, White Swiss Shepherd and Newfoundland), without however demonstrating that this lower progesteronemia requires progesterone supplementation to bring gestation to term.

Indeed, it seems that bitches at CERCA are supplemented at a fairly early stage and that this significantly increases progesteronemia, which is close to those of unsupplemented bitches. However, we did not demonstrate the need for supplementation to bring these pregnancies to term, and further studies are therefore required to assess the impact of supplementation or non-supplementation on the course of gestation in the above-mentioned breeds, as well as any associated side effects.

KEY WORDS: BITCH / REPRODUCTION / PROGESTERONE / GESTATION / LUTEAL INSUFFICIENCY / SUPPLEMENTATION

JURY :

Chairperson : Pr Laurent TIRET

Thesis director : Pr Alain FONTBONNE

Reviewer : Dr Ghita BENCHEKROUN