

INSUFFISANCE LUTEALE CHEZ LA CHIENNE : TRAITEMENTS UTILISES EN FRANCE ET CONSEQUENCES SUR LA MISE-BAS, LA LACTATION ET LE DEVELOPPEMENT DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR DES CHIOTS

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

AYOT Valentine, Flore, Cécile
Née, le 06/05/1997 à TOULOUSE (31)

Directrice de thèse : Mme Sylvie CHASTANT

JURY

PRESIDENTE :

Mme Véronique GAYRARD-TROY

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESSEURES :

Mme Sylvie CHASTANT

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme Nicole HAGEN

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

INSUFFISANCE LUTEALE CHEZ LA CHIENNE : TRAITEMENTS UTILISES EN FRANCE ET CONSEQUENCES SUR LA MISE-BAS, LA LACTATION ET LE DEVELOPPEMENT DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR DES CHIOTS

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

AYOT Valentine, Flore, Cécile
Née, le 06/05/1997 à TOULOUSE (31)

Directrice de thèse : Mme Sylvie CHASTANT

JURY

PRESIDENTE :

Mme Véronique GAYRARD-TROY

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSEESSEURES :

Mme Sylvie CHASTANT

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme Nicole HAGEN

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

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

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

**PROFESSEURS CLASSE
EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

**PROFESSEURS 1^{ère}
CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

**PROFESSEURS 2^{ème}
CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*

Remerciements

A la présidente du jury,

A Madame la Docteure Véronique Gayrard,
Professeure de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Physiologie,

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

Au jury de thèse,

A Madame la Docteure Sylvie Chastant,
Professeure de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Pathologie de la reproduction,

Pour m'avoir confié ce sujet et avoir accepté la direction de ma thèse,
Pour son implication et son soutien,
Sincères remerciements.

A Madame la Docteure Nicole Hagen,
Enseignante-chercheuse et directrice scientifique de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Reproduction,

Qui a très aimablement accepté de faire partie de mon jury de thèse,
Sincères remerciements.

A la Docteure Emilie Rosset, Ingénieure de Recherches en reproduction, CERREC (Lyon)
pour son accueil et sa gentillesse.

A Madame Betty Duc et à l'équipe NeoCare,
pour leur aide précieuse dans mon travail.

Aux éleveurs canins qui ont accepté de participer à mon étude,
Pour leur patience, leur disponibilité et leur implication.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	3
LISTE DES ANNEXES.....	7
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION	15
PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	17
A. LA PROGESTERONE DANS LES CYCLES REPRODUCTIFS CHEZ LA CHIENNE	17
1. <i>Evolution physiologique de la concentration sanguine en progestérone</i>	17
2. <i>Rôles de la progestérone dans la reproduction</i>	19
4. <i>Pourquoi et quand suivre la progestéronémie ?</i>	20
a) Avant la saillie	20
b) Pendant la gestation	21
c) Juste avant la mise-bas	21
5. <i>Comment suivre la progestéronémie ?</i>	22
B. PERTURBATIONS DANS LA GESTATION ET IDENTIFICATION D'UNE ORIGINE LUTEALE.....	23
1. <i>Observer une interruption de gestation</i>	23
a) Identifier une perte embryonnaire par un suivi échographique rapproché	23
b) Identifier une perte embryonnaire par non-conformité avec la taille de portée prévue	25
c) Identifier un avortement par les signes cliniques observés chez la chienne	25
2. <i>Les causes d'avortement infectieuses et non infectieuses</i>	25
a) Causes de perte de gestation infectieuses	25
i. Agents viraux	26
ii. Agents bactériens	27
iii. Protozoaires.....	27
b) Causes de perte de gestation non infectieuses	28
i. Cause traumatique	28
ii. Age de la chienne.....	28
iii. Cause nutritionnelle.....	28
iv. Anomalie génétique foetale	29
v. Cause iatrogène	30
vi. Maladies endocriniennes.....	30
3. <i>Causes d'insuffisance lutéale</i>	31
4. <i>Quand suspecter une insuffisance lutéale ?</i>	32
5. <i>Diagnostiquer une insuffisance lutéale</i>	33
6. <i>Seuils de traitements</i>	33
7. <i>Traitements substitutifs utilisés</i>	34
8. <i>Succès de la supplémentation dans le maintien de la gestation</i>	36
9. <i>Effets secondaires des traitements sur les chiennes reproductrices</i>	37
a) Au moment de l'administration.....	37
b) Pendant la gestation	37
c) Sur la parturition.....	37
d) Sur la lactation	38
e) A moyen terme	38
f) Balance bénéfice-risque des traitements	38
C. DEVELOPPEMENT DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR DES CHIOTS.....	39
1. <i>Différenciation sexuelle</i>	39
3. <i>Chiots mâles : descente testiculaire et cryptorchidie</i>	41
a) Déroulement de la descente testiculaire.....	41

b) Origine et prévalence de la cryptorchidie.....	41
4. Chiots femelles : hermaphrodisme et masculinisation.....	42
5. Causes des anomalies de la différenciation sexuelle.....	43
PARTIE II : ETUDE EXPERIMENTALE	45
A. MATÉRIELS ET MÉTHODES	45
1. <i>Obtention des données</i>	45
a) Nature des informations collectées.....	45
b) Correction des résultats.....	46
2. <i>Analyse statistique</i>	47
a) Etude descriptive	47
b) Analyse des données et tests statistiques	47
B. RESULTATS	48
1. <i>Description de la population étudiée</i>	48
a) Chiennes et gestations.....	48
i. Race des reproductrices	48
ii. Intervalle inter-œstrus des chiennes	49
iii. Suivis de progestérone et origine du dépistage d'insuffisance lutéale.....	50
b) Chiots et mortalité périnatale.....	52
2. <i>Traitements de l'insuffisance lutéale</i>	53
a) Posologie utilisée et période de traitement	53
i. Posologies utilisées	53
ii. Date du début de traitement	54
iii. Valeurs de progestéronémie en début de traitement	54
iv. Date de d'arrêt du traitement	56
b) Evaluation de l'efficacité du traitement par suivi de la progestéronémie après la mise en place du traitement	57
i. Vitesse d'évolution de la progestéronémie après le début du traitement	57
ii. Profils de progestéronémie durant la gestation en fonction de la dose administrée.....	60
c) Les traitements de supplémentation dans la vie des chiennes reproductrices	61
i. Age des chiennes lors de la première supplémentation	61
ii. Rang de la première supplémentation	62
iii. Nombre de gestations après une première supplémentation.....	63
iv. Gestation non supplémentée après une première supplémentation.....	63
v. Nombre de gestations supplémentées au total par chienne	64
3. <i>Conséquences potentielles des traitements</i>	65
a) Déroulement de la mise-bas.....	65
b) Mise en place de la lactation	66
c) Appareil reproducteur des chiots, cryptorchidie chez les chiots mâles.....	67
C. DISCUSSION.....	70
1. <i>Avantages et limites du protocole</i>	70
2. <i>Chiennes concernées par l'insuffisance lutéale</i>	71
a) Races et gabarits représentés.....	71
b) Mesure de l'inter-œstrus.....	73
3. <i>Les traitements de supplémentation</i>	73
a) Régularité du suivi vétérinaire	73
b) Le choix du traitement.....	74
c) Date de début de traitement : valeur seuil ou variation	74
d) Décider de traiter ou de ne pas traiter	75
e) Date d'arrêt du traitement	76
4. <i>Conséquences peripartum et post-partum de la supplémentation en progestérone</i>	76
a) Choix des paramètres étudiés chez les mères	76
i. Déroulement de la mise-bas.....	76
ii. Lactation	77
b) Développement embryonnaire de l'appareil reproducteur des chiots	77
i. Difficulté de détection chez les chiots femelles.....	77
ii. Choix du paramètre significatif d'un trouble du développement de l'appareil reproducteur.....	78

iii. Influence des traitements sur l'appareil reproducteur des chiots	79
5. <i>Causes de l'insuffisance lutéale</i>	79
a) Un diagnostic facilité	79
b) Mode de sélection des reproductrices	80
c) Modes d'alimentation alternatifs	81
6. <i>Etat actuel des connaissances sur l'insuffisance lutéale dans les autres espèces</i>	81
CONCLUSION	83
BIBLIOGRAPHIE	84
ANNEXES	92

LISTE DES ANNEXES

<u>Annexe 1</u> : Questionnaire rempli par les éleveurs canins sur la plateforme Sphinx®	92
--	----

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Formule chimique de la progestérone (P4)	17
<u>Figure 2</u> : Profils hormonaux durant la gestation chez la chienne.....	18
<u>Figure 3</u> : Comparaison entre la progestéronémie durant la gestation et le diœstrus de la femelle non gestante	18
<u>Figure 4</u> : Figures échographiques d'un embryon viable et d'une résorption embryonnaire chez la souris.....	24
<u>Figure 5</u> : Différenciation de l'appareil reproducteur durant le développement embryonnaire.....	40
<u>Figure 6</u> : Gabarit racial des chiennes du groupe traité.....	48
<u>Figure 7</u> : Intervalle inter-œstrus moyen des chiennes du groupe traité.....	49
<u>Figure 8</u> : Variabilité de l'intervalle inter-œstrus des chiennes dont les gestations ont nécessité systématiquement ou occasionnellement une supplémentation en progestérone pour être menées à leur terme	49
<u>Figure 9</u> : Intensité de la surveillance de la progestéronémie chez les chiennes par dénombrement du nombre de mesures de progestérone plasmatique réalisées par chienne entre la saillie et les 48 heures précédant la mise-bas.....	50
<u>Figure 10</u> : Répartition des tailles de portée des chiennes traitées et non traitées.....	52
<u>Figure 11</u> : Dose quotidienne de progestérone administrée en première intention en fonction du poids des chiennes.....	53
<u>Figure 12</u> : Jour d'initiation de la supplémentation en progestérone	54
<u>Figure 13</u> : Progestéronémie le premier jour de traitement en fonction du nombre de jours post-ovulation auquel il est mis en place.....	54
<u>Figure 14</u> : Progestéronémie au moment de la mise en place du traitement.....	55
<u>Figure 15</u> : Moment d'interruption du traitement de supplémentation.....	56
<u>Figure 16</u> : Délai entre l'arrêt du traitement de supplémentation et la mise-bas.....	57
<u>Figure 17</u> : Vitesse d'augmentation de la progestéronémie en début de supplémentation.....	57
<u>Figure 18</u> : Variation de la progestéronémie entre le premier jour du traitement et le dosage suivant en fonction du temps écoulé.	58
<u>Figure 19</u> : Vitesse d'augmentation de la progestéronémie en fonction de la dose prescrite rapportée au poids, Observation en début de traitement	59
<u>Figure 20</u> : Profils de progestéronémie en fonction du temps écoulé depuis la mise en place de la supplémentation.....	60
<u>Figure 21</u> : Age des chiennes au moment de leur première mise-bas supplémentée	61
<u>Figure 22</u> : Rang de la première portée supplémentée pour les chiennes traitées au moins une fois dans leur carrière reproductrice	62
<u>Figure 23</u> : Nombre de gestations postérieures à une première gestation supplémentée	63
<u>Figure 24</u> : Nombre total de gestations supplémentées dans la vie d'une reproductrice	64
<u>Figure 25</u> : Jour d'arrêt du traitement pour les portées nées par césarienne et par mise-bas naturelle	65
<u>Figure 26</u> : Jour d'interruption du traitement en fonction de la qualité de la lactation	66
<u>Figure 27</u> : Nombre de mâles cryptorchides dans une même portée en fonction de la présence d'un traitement durant la gestation	67
<u>Figure 28</u> : Nombre de chiots mâles présentant un retard de descente testiculaire par portée en fonction du premier jour de début de traitement.....	68
<u>Figure 29</u> : Premier jour de début de traitement en fonction du nombre de chiots mâles présentant un retard de descente testiculaire dans la portée.....	69

Figure 30 : Comparaison entre les groupes raciaux représentés dans l'étude et les inscriptions à la Société Centrale Canine (SCC) en France en 2021..... 72

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Motivations des éleveurs à réaliser un suivi de progestérone durant la gestation de leurs chiennes et permettre ainsi un dépistage précoce de l'insuffisance lutéale	51
<u>Tableau 2</u> : Répartition des chiots par sexe à la mise-bas et à deux mois.....	52
<u>Tableau 3</u> : Nombre de chiots mâles cryptorchides unilatéraux et bilatéraux à deux mois en fonction de la présence d'un traitement	67

LISTE DES ABREVIATIONS

DHT : 5 α -dihydrotestostérone (métabolite de la testostérone)

GnRH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (Gonadotropin-Releasing Hormone)

hCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine (human Chorionic Gonadotropin)

IA : Insémination artificielle

LH : Hormone lutéinisante (Luteizing Hormone)

LOF : Livre des Origines Français

MIS : Hormone anti-Müllérienne (Müllerian-Inhibiting Hormone)

MPA : Acétate de mégestrol (MedroxyProgesterone Acetate)

P4 : Progestérone endogène

PCR : Amplification en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction)

PGF2 α : Prostaglandine F2 α (ou Dinoprost)

PRL : Prolactine

SD : Ecart-type standard (Standard Deviation)

T : Testostérone

TDF : Facteur de détermination testiculaire (Testis-Determining Factor)

INTRODUCTION

La gestion des affections de la reproduction est une facette essentielle de la relation entre un éleveur canin et son vétérinaire. En cas d'échecs successifs de mises à la reproduction, une des hypothèses à explorer est l'insuffisance lutéale. Alors que la femelle a été mise à la reproduction après un suivi de chaleur avec un mâle dont la fertilité est validée, le diagnostic de gestation est négatif. Ces échecs successifs peuvent affecter le moral et les finances de l'éleveur qui réforme alors la chienne et l'exclut de ses programmes de reproduction si le diagnostic n'est pas établi.

Cette affection est probablement sous-diagnostiquée car assez peu connue de la plupart des vétérinaires non-spécialistes en reproduction et des propriétaires. Certaines races y sont particulièrement prédisposées dont les races grandes à géantes telles que Berger Allemand, Bouvier bernois, Terre-neuve ou Dogue Allemand mais elle peut toucher l'ensemble des races canines (Mazereau, 2009).

La progestérone est indispensable à la gestation chez la chienne. Il est usuel de réaliser des dosages répétés pendant les chaleurs afin d'identifier précisément le jour de l'ovulation. Les dosages sont également couramment effectués dans les derniers jours de gestation pour déterminer le début de la mise-bas mais le suivi de progestérone durant la gestation elle-même n'est pas réalisé en routine. Or, lui seul permet de diagnostic de l'insuffisance lutéale.

L'insuffisance lutéale correspond à une diminution de la durée de vie du corps jaune accompagnée d'une chute anormalement précoce de la concentration plasmatique en progestérone. La gestation est alors précocement interrompue se traduisant par un diagnostic de gestation négatif pour l'éleveur ou l'observation à l'échographie de morts fœtales.

Le diagnostic d'insuffisance lutéale consiste alors en la réalisation de mesures régulières de la progestéronémie pendant la gestation afin d'identifier le moment auquel commencer le traitement substitutif puis ajuster la dose administrée au besoin.

Il est fréquent de lire dans la bibliographie, notamment américaine, que les traitements de substitution à base de progestagènes de synthèse peuvent être responsables d'effets secondaires importants et notamment d'anomalies dans le développement de l'appareil reproducteur des chiots issus des portées traitées (Meyers-Wallen, 2012) mais en Europe, la supplémentation fait appel à la progestérone et non des analogues de synthèse.

Notre étude rétrospective vise tout d'abord à identifier les circonstances du diagnostic, les traitements effectivement utilisés en France. Puis elle avait pour objectif d'évaluer si leur utilisation chez les chiennes atteintes d'insuffisance lutéale est associée à une augmentation du risque d'anomalie de développement sexuel des chiots afin de pouvoir proposer une réflexion éclairée aux éleveurs décidant d'utiliser ou non ce type de traitement substitutif.

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Nous allons nous intéresser dans cette partie à la progestérone au cours du cycle sexuel normal de la chienne puis aux affections responsables d'une chute de la concentration circulante en progestérone (et ainsi potentiellement alors d'une résorption embryonnaire ou d'une mort fœtale). Les modalités de diagnostic et de traitement de l'insuffisance lutéale primaire seront développées.

A. La progestérone dans les cycles reproductifs chez la chienne

Après les premières chaleurs qui apparaissent entre 6 et 14 mois en fonction du gabarit racial, les cycles se répètent ensuite durant toute la vie de la chienne avec un inter-œstrus moyen de 6-7 mois (5-12 mois) (Concannon, 2011).

1. Evolution physiologique de la concentration sanguine en progestérone

La concentration en progestérone se situe autour de 1 à 3 ng/ml au moment du pic de LH (Concannon, 2011) et augmente rapidement ensuite pour atteindre une concentration de 4 à 10 ng/ml le jour de l'ovulation.

Les follicules présentent la particularité chez la chienne de subir une lutéinisation pré-ovulatoire se traduisant par une augmentation de la concentration circulante en progestérone dès le pic de LH. Cette libération de progestérone progressive antérieure à l'ovulation correspond à une rapide transformation des cellules murales du follicule qui se lutéinisent, une croissance de la thèque et des vaisseaux sanguins (Hollinshead et Hanlon, 2019). Le corps jaune est la seule source de progestérone dans les cycles avec ou sans fécondation chez la chienne comme prouvé par Olson et al (1984) remarquant une progestéronémie stable en cas d'hystérectomie.

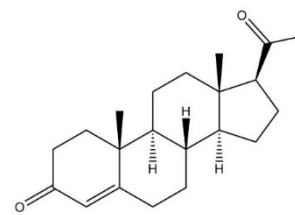


Figure 1 : Formule chimique de la progestérone (P4)

$C_{21}H_{30}O_2$

Source : Alsachim

Dans les jours qui suivent l'ovulation, la concentration plasmatique en progestérone atteint des valeurs hautes de 15 à 90 ng/ml 10 à 25 jours après le pic de LH, avant de diminuer progressivement au cours de la seconde moitié de la gestation ou du diœstrus (Root Kustritz, 2001 ; Figure 2).

En l'absence de gestation, la phase lutéale est d'une durée très légèrement supérieure à celle de la gestation (Concannon, 2011). La baisse de la concentration sanguine en progestérone associée est progressive entre le 55^{ème} et le 90^{ème} jour (Concannon, 2011) avec une durée moyenne de 70 jours de diœstrus. La phase de pseudo-gestation physiologique est donc plus longue que dans le cas d'une gestation (Zatta et al, 2017).

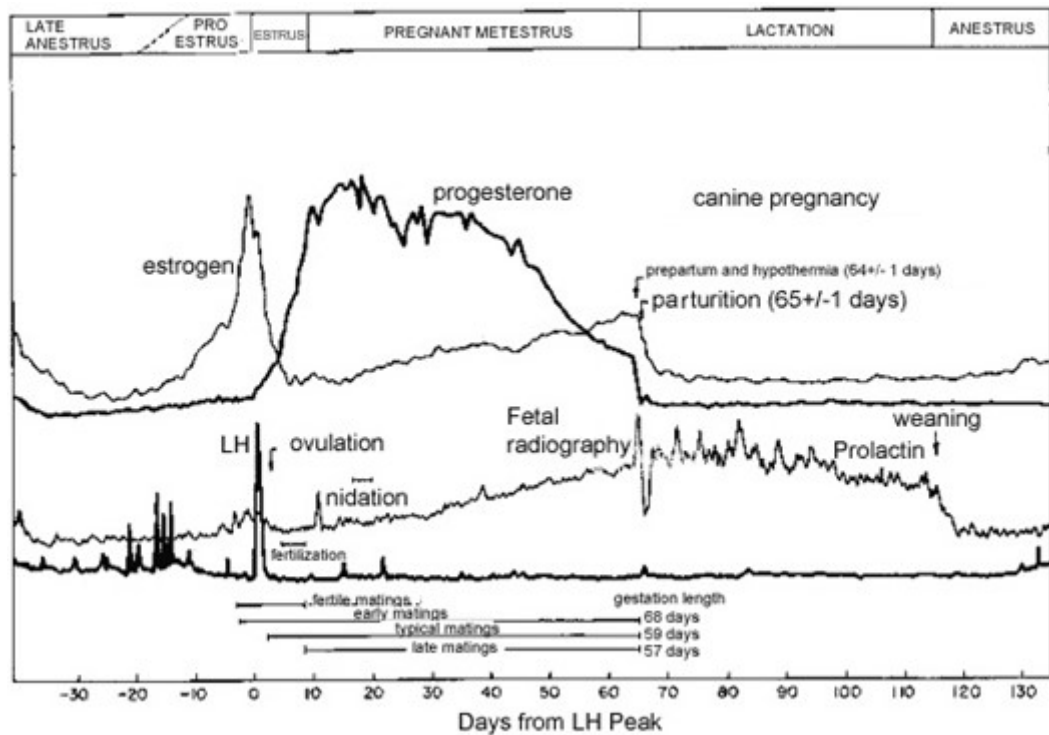


Figure 2 : Profils hormonaux durant la gestation chez la chienne.
 Les courbes indiquent l'évolution de la concentration plasmatique de chaque hormone en fonction du nombre de jours écoulés depuis le pic de LH.
 Source : Root Kustritz (2001)

Durant cette phase apparait une différence entre les chiennes gestantes et non gestantes : avant le 32^{ème} jour post-ovulation, les concentrations sanguines sont similaires alors qu'entre le 52^{ème} et le 60^{ème} jour post-ovulation, la progestéronémie est en moyenne plus élevée chez les chiennes gestantes (Hinderer *et al*, 2021 ; Figure 3).

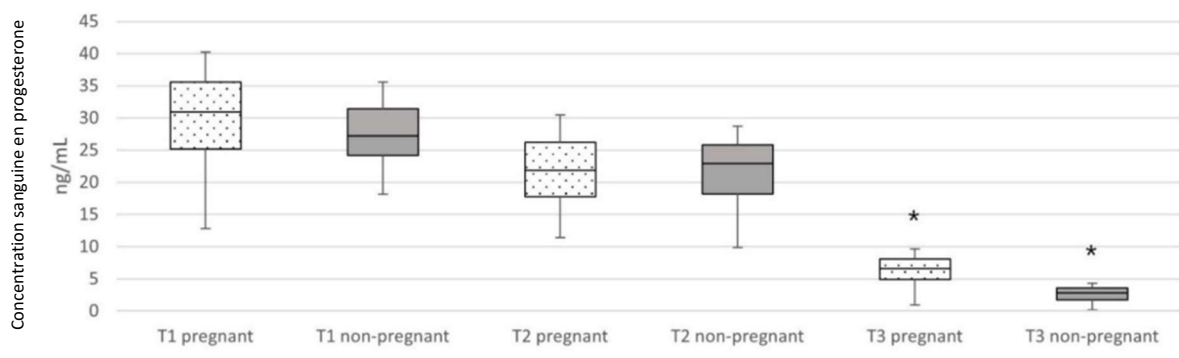


Figure 3 : Comparaison entre la progestéronémie durant la gestation et le dioestrus de la femelle non gestante
 Les phases de gestation indiquées sont : T1 = Jours 11 à 19, T2 = Jours 23 à 32, T3 = Jours 52 à 60 post-ovulation.
 Les box-plots représentent les premiers et derniers déciles, premiers et troisièmes quartiles, médianes (représentées par une ligne centrale). L'astérisque indique que la différence entre les deux groupes est significative.
 Source : Hinderer *et al* (2021)

2. Rôles de la progestérone dans la reproduction

Durant le cycle sexuel de la chienne, la progestérone a la capacité de faire augmenter le poids de l'utérus (action conjointe avec les œstrogènes), le potentiel glandulaire et les capacités sécrétoires de l'endomètre. La plupart des études ont montré qu'elle agissait par interaction avec des récepteurs spécifiques (PR-A et PR-B) dans les tissus cibles en créant des complexes progestérone-récepteur chargés d'activer ou d'inhiber la transcription de gènes cibles en ARNmessenger (Romagnoli et Concannon, 2003 ; Patel *et al*, 2015).

Dans le cadre d'une gestation, la progestérone est indispensable car elle stimule le développement du tissu endométrial et mammaire et inhibe les contractions utérines (Romagnoli et Concannon, 2003).

La progestérone lutéale est indispensable au maintien de la gestation et ce pendant toute sa durée. Expérimentalement, les chiennes gestantes ovariectomisées, même en fin de gestation (jours 40 à 55), avortent dans les 2-2,5 jours suivant la chirurgie, à moins d'être soutenues par de la progestérone exogène (Sokolowski, 1971 ; Tsutsui, 1983).

3. Régulation de la synthèse de progestérone lutéale

Le corps jaune canin est autonome au début de la gestation mais a besoin d'être soutenu par des hormones lutéotropes, telles que la LH puis la prolactine après le 18^{ème} jour de gestation (Root Kustritz, 2001). En effet, les cycles reproductifs pendant lesquels la chienne est gestante sont caractérisés par le soutien de la prolactine, principale hormone lutéotrope, dans la sécrétion de progestérone pendant la deuxième moitié de la gestation (Günzel-Apel *et al*, 2006). Il est très probable que la relaxine ait également un rôle lutéotrope mineur (Johnson, 2008a).

En fin de gestation, la diminution de la concentration sanguine en progestérone déclenche la parturition (Concannon, 2011). En effet, la progestéronémie passe en dessous de 2-3 ng/ml durant les trois derniers jours de gestation. Le placenta sécrète alors de la PGF2 qui se fixe sur des récepteurs spécifiques au niveau du corps jaune et déclenche ainsi des signaux d'apoptose. On observe alors une lutéolyse et la concentration plasmatique en progestérone continue de chuter (Kowalewski, 2014).

Au contraire, en l'absence de fécondation, au cours de la seconde moitié du diœstrus, une régression lutéale s'installe progressivement associée à une dégénérescence structurelle du corps jaune et sans aucun signe de forte apoptose (Concannon, 2011). La régression lutéale chez la chienne est un processus dégénératif passif sans signal endogène particulier. Le passage de progestéronémie en dessous de 1ng/ml indique le début de l'anœstrus (Kowalewski, 2014).

4. Pourquoi et quand suivre la progestéronémie ?

La progestéronémie sérique est un paramètre intéressant de la gestation car c'est un indicateur biologique bien documenté et relativement homogène dans l'espèce canine : Thejll Kirchhoff et Goericke-Pesch (2016) avaient observé une absence de différence significative de progestéronémie entre des chiennes de race et de gabarit différents à un même stade gestationnel en comparant des chiennes de race Bouvier bernois et Cavalier King Charles. Quelques années plus tard, Hollinshead et Hanlon (2019) ont démontré à plus grande échelle que les valeurs de référence étaient significatives statistiquement à partir de l'étude de courbes de progestéronémie de 1420 cycles reproductifs de chiennes. La race, le gabarit et l'âge de la chienne ainsi que la taille de portée n'ont pas d'influence.

Ce paramètre est également intéressant parce qu'il est facile, rapide et assez peu coûteux (une trentaine d'euros par dosage) de la mesurer pour tous les vétérinaires, même non-spécialisés en reproduction.

En fonction du stade reproductif de la chienne, l'intérêt de la mesure est différent. Quelle que soit la phase en cours, la valeur affichée par l'analyseur doit évidemment être mise en relation avec la clinique de l'animal, ses antécédents, son comportement et les autres examens complémentaires réalisés le jour de la visite (frottis vaginal, échographie abdominale ...).

a) Avant la saillie

L'utilisation la plus connue du dosage de progestérone est le suivi des chaleurs dont l'objectif est d'identifier le jour de l'ovulation. Cela présente le double intérêt d'optimiser le moment de l'insémination artificielle ou de la saillie en ciblant la période de fécondabilité de l'ovocyte ainsi que de prédire le moment de la mise-bas (Root Kustritz, 2001).

Historiquement, le suivi de chaleurs se basait surtout sur le pic de LH et situait l'ovulation 2 ou 3 jours plus tard. Aujourd'hui, on met à profit la lutéinisation pré-ovulatoire car le suivi de la concentration en progestérone est le moyen le plus efficace de détermination du moment de l'ovulation même si d'autres paramètres (cytologie vaginale, vaginoscopie, résistivité du mucus vaginal, comportement ...) participent également à l'interprétation globale du clinicien (Hollinshead et Hanlon, 2019). Une échographie ovarienne serait le seul autre moyen permettant de déterminer le moment de l'ovulation assez précisément, un échographe standard convient mais cet examen nécessite une expérience particulière en imagerie et peut être difficile pour des chiennes de très grand gabarit (Fontbonne, 2008). Cette dernière étude a prouvé que la progestéronémie était une méthode très fiable pour identifier le moment de l'ovulation : pour 85% des chiennes, l'examen échographique n'apporte aucune information supplémentaire dans l'identification du moment de l'ovulation par rapport aux dosages de progestérone plasmatique.

Au moment du pic de LH, la concentration sanguine en progestérone se situe autour de $2,7 \pm 0,6$ ng/ml (jour 0), contre $4,8 \pm 0,9$ ng/ml au jour 2 and $7,2 \pm 1,3$ ng/ml au jour 3 (Hollinshead et Hanlon, 2019) et on considère que le premier jour présentant une concentration en progestérone ≥ 5 ng/ml est indicateur de l'ovulation (Concannon, 2011). Cela coïncide avec les valeurs obtenues sur des chiennes suivies médicalement puis stérilisées à différents stades du cycle afin d'étudier histomorphologiquement les événements en cours au niveau des ovaires. En effet, les follicules de grande taille (>4 mm) observés au moment de l'ovulation correspondent à une valeur de progestéronémie de $6,1 \pm 1,7$ ng/ml.

Juste après l'ovulation, les valeurs obtenues se situent autour de $16,7 \pm 5,9\text{ng/ml}$ et la fin de la période fertile (début du dioestrus) correspondant au développement des corps jaunes est associée à des valeurs se situant autour de $73,9 \pm 9,9\text{ng/ml}$ (Groppetti *et al*, 2015).

L'ovulation en Prophase I se déroule sur 12 à 36 heures (Karre *et al*, 2012). Une maturation de 54 à 83h après l'ovulation est nécessaire avant que l'ovocyte ne devienne fécondable (Reynaud *et al*, 2005). Il reste fécondable pendant 48 heures généralement (Karre *et al*, 2012) mais parfois jusqu'à 7 ou 8 jours (England *et al*, 2006). La fécondation est donc possible seulement deux ou trois jours après le jour d'ovulation identifié et ce pendant quelques jours, raison pour laquelle il est recommandé de réaliser une insémination artificielle ou une saillie deux jours et trois jours post-ovulation (Thomassen *et al*, 2006). La mise en contact à 48h et 72h post-ovulation optimise les chances de fécondation par la présence conjointe de spermatozoïdes avec un maximum de motilité et d'ovocytes fécondables.

Un intérêt supplémentaire de connaître la date de l'ovulation, est de pouvoir estimer la date de mise-bas assez précisément : elle a lieu 65 ± 1 jours après le pic de LH, soit 63 ± 1 jours après l'ovulation et donc respectivement 61 ± 1 jours et 60 ± 1 jours après la première et la deuxième saillie ou insémination artificielle selon ces recommandations (Thomassen *et al*, 2006). Par opposition, en l'absence de suivi de chaleurs, il est impossible d'estimer précisément la date de mise-bas.

b) Pendant la gestation

En pratique, dans des conditions classiques, après la saillie ou l'insémination artificielle, la progestéronémie n'est pas utilisée dans le suivi de gestation. En effet, chez la chienne, cette hormone ne permet pas un diagnostic de gestation par la présence d'une concentration identique durant le dioestrus chez toutes les chiennes qu'elles soient gestantes ou non. La mesure de progestérone sérique ne permet donc pas cette discrimination.

Les études mesurant la progestéronémie chez les chiennes gestantes et non gestantes saines ont montré une différenciation uniquement à partir du 60^{ème} jour post-ovulation, donc seulement à quelques jours du terme (Zatta *et al*, 2017). Cette technique n'est donc pas utilisée car les diagnostics de gestation par imagerie sont heureusement bien plus précoces : une échographie de diagnostic de gestation peut être réalisée à partir du 25^{ème} jour post-ovulation (England et Allen, 1990).

Un suivi de progestérone durant l'intégralité de la gestation n'est effectué que dans le cas de suspicion ou de diagnostic d'insuffisance lutéale, sujet de cette étude.

c) Juste avant la mise-bas

Physiologiquement, la parturition correspond à la suspension d'effets inhibiteurs de la motilité utérine et le recrutement de facteurs promouvant l'activité utérine (Johnson, 2008a).

La progestérone et la relaxine participent au maintien de la gestation. Elles sont remplacées au moment de la parturition par la prostaglandine F₂α, l'ocytocine et le cortisol (d'origine maternelle et probablement fœtale) au moment de la mise-bas. (Johnson, 2008a). La prostaglandine participe au processus de déclenchement de la mise-bas chez la chienne par l'induction de la lutéolyse (Zatta *et al*, 2017). L'ocytocine, en concentration plasmatique très variable, est également impliquée dans les contractions utérines. Les études expérimentales ont montré qu'on pouvait même observer une différence de concentration entre une parturition normale et une dystocie et anticiper ainsi la nécessité d'une intervention obstétricale, même si ce paramètre n'est pas utilisé en routine.

Les concentrations en cortisol plasmatique ont par contre montré une grande variabilité qui paraît évoluer en réaction au stress déclenché par la parturition plutôt que directement par elle (Fusi et Veronesi, 2022).

Contrairement à d'autres espèces, aucun rôle significatif des œstrogènes dans le déclenchement de la mise-bas n'a été mis en évidence chez la chienne (Fusi et Veronesi, 2022).

Au terme de la gestation, la cascade lutéolytique se caractérise par une diminution rapide de la progestéronémie permettant de prédire assez précisément le moment du déclenchement spontané de la mise-bas : si la chienne a été bien suivie médicalement pendant ses chaleurs, la date d'ovulation et peut en déduire la date approximative de mise-bas 63 ± 1 jours après (Thomassen *et al*, 2006). Cependant, cela n'est précis qu'à quelques jours près, une étude réalisée en 2003 a démontré que la fiabilité de ce calcul était dans les faits de 67, 90, et 100% pour des intervalles respectifs de +/-1, +/-2 et +/-3 jours (Kutzler *et al*, 2003).

Outre l'intérêt de la progestéronémie dans la prédiction de date de mise-bas, il est également possible de réaliser un suivi rapproché dans les jours qui précèdent la date de mise-bas estimée. En effet, la progestéronémie chute rapidement avant la mise-bas et devient inférieure à 2ng/ml dans les 24 heures précédant le début de la parturition (Concannon, 2000).

Un suivi de température constitue un critère supplémentaire d'anticipation de la mise-bas : autour de 14 heures pré-partum, quand la progestérone chute en dessous de 1 ng/ml, la température rectale diminue généralement d'au moins un degré et souvent $<37,2^{\circ}\text{C}$. Elle augmente ensuite quand le travail commence. Cependant cette courbe de température n'est pas observable chez toutes les chiennes, même suivies trois fois jour, cela affecte sensiblement la fiabilité de cet indicateur (Luvoni et Beccaglia, 2006).

Cette mesure est donc complémentaire de la progestérone. La multiplication de facteurs différents permet d'affiner le moment du déclenchement et permet aux éleveurs de s'organiser en vue de l'arrivée des chiots.

5. Comment suivre la progestéronémie ?

Les résultats des dosages sont exprimés en ng/ml ou en nmol/l ($1 \text{ ng/ml} = 3,180 \text{ nmol/L}$).

La méthode de référence est la radioimmunologie ou RIA (radioimmunoassay) disponible en laboratoire qui est très précise mais présente l'inconvénient d'être peu disponible, chère et longue à mettre en oeuvre.

De nouvelles technologies plus rapides et moins chères sont en développement sur les analyseurs disponibles en clinique dont la chemiluminescence (CLIA) et des méthodes immuno-enzymatiques (*Enzyme-Like Fluorescent Assay* et *Fluorescent Enzyme ImmunoAssay*) dont la fiabilité est validée pour le dosage de la progestérone sanguine (Hollinshead et Hanlon, 2019).

Les résultats affichés par les appareils classiquement utilisés dans les cliniques vétérinaires (Speed™ P4, Virbac et mini VIDAS®, bioMérieux - ELFA) concordent avec la méthode utilisée en laboratoire de référence (Hussein *et al*, 2022). Il est donc tout à fait fiable de les utiliser au chevet du patient pour réaliser des suivis de chaleurs et/ou de gestation. Ils sont également rapides (15 min pour Speed™ P4, 45 min pour le mini VIDAS®) et abordables.

Pour les cabinets vétérinaires ne disposant pas d'un appareil adapté, il est possible de faire analyser le sérum en laboratoire extérieur cependant le délai entre le prélèvement et l'analyse puis l'obtention de la valeur de progestéronémie pourra être un frein important (Root Kustritz, 2001) dans la prise de décision. Il s'agit alors de laboratoires vétérinaires exclusivement pour des raisons légales et d'appareils qui doivent être calibrés pour les valeurs biologiques canines.

Des tests rapides semi-quantitatifs sont également commercialisés (Ovulation Test®, Virbac - ELISA). Ils sont rapides et proposent en général des intervalles de progestéronémie par colorimétrie. Ces kits sont utiles pour repérer une variation brutale de la concentration (Root Kustritz, 2001) mais peu adaptés pour un suivi de gestation.

B. Perturbations dans la gestation et identification d'une origine lutéale

Dans le cadre de notre étude, nous nous intéressons aux chiennes présentant des échecs reproductifs. L'insuffisance lutéale fait partie des causes d'avortement ou de résorption embryonnaire envisagées après exclusion des causes infectieuses. Les chiennes concernées ne présentent pas une courbe normale de progestérone pendant la gestation et la chute prématurée de la principale hormone progestagène ne permet pas de mener à terme la gestation (ou seulement partiellement) en l'absence de supplémentation.

1. Observer une interruption de gestation

Chaque stade de la gestation, depuis la fécondation jusqu'à la mise-bas peut présenter une anomalie menant à la perte d'un ou plusieurs embryons ou fœtus en fonction du stade. On parle d'infertilité lorsque l'éleveur constate un diagnostic de gestation négatif alors que la chienne a été saillie ou inséminée au moment optimal et avec une semence de fertilité vérifiée. Il n'est pas cliniquement possible de différencier absence de fécondation et perte embryonnaire très précoce (Verstegen et al, 2008).

A partir de 25 jours après l'ovulation, un examen d'imagerie est le moyen le plus fiable de confirmer une gestation chez la chienne. Une échographie permettra d'établir un diagnostic de gestation de 94 à 98% après 24-25 jours de gestation en fonction des études (England et Allen, 1990).

a) Identifier une perte embryonnaire par un suivi échographique rapproché

Après un diagnostic de gestation positif le plus précoce possible avec confirmation de la présence d'embryon(s) vivant(s), des suivis échographiques réguliers seront le seul moyen précoce d'observer toutes les formes existantes d'interruption de gestation. Cela inclut résorption embryonnaire ou fœtale (disparition sans expulsion), avortement à tous les stades de la gestation (expulsion de fœtus bien développés mais encore non-viables dans le monde extérieur, morts ou vivants) et mort-nés (expulsion de fœtus morts normalement développés autour du terme de la gestation qui étaient supposés survivre à l'extérieur) (Verstegen et al, 2008). La régularité des suivis et l'expérience de l'imageur seront des facteurs clefs de la fiabilité des observations et notamment des résorptions embryonnaires.

Flores *et al* (2014 ; Figure 4) ont décrit les étapes de la résorption embryonnaire, quel que soit le moment de la gestation auquel le processus commence. Le premier signe présageant une résorption est le retard de croissance d'un embryon. A partir du jour où les battements cardiaques sont visibles, la seconde phase de résorption embryonnaire peut être observée : dysfonction de la circulation embryonnaire identifiable par une bradycardie, réduction de la perfusion placentaire et œdème péricardique. La troisième phase correspond à la mort de l'embryon identifiée par la disparition des battements cardiaques et la quatrième phase à la désagrégation du conceptus avec des signes d'hémorragie et de nécrose. Les tissus cicatriciels fibrineux sont caractérisés par une forte échodensité dans l'utérus correspondant à des signes d'apoptose et de nécrose (Image D de la Figure 4). Les différentes phases sont visibles ou non en fonction du stade de la gestation mais l'ensemble du processus est observable seulement durant quelques jours pour une ampoule foetale donnée. Généralement le processus de résorption dure moins de quatre jours d'où la grande régularité d'examen échographiques nécessaire au diagnostic.

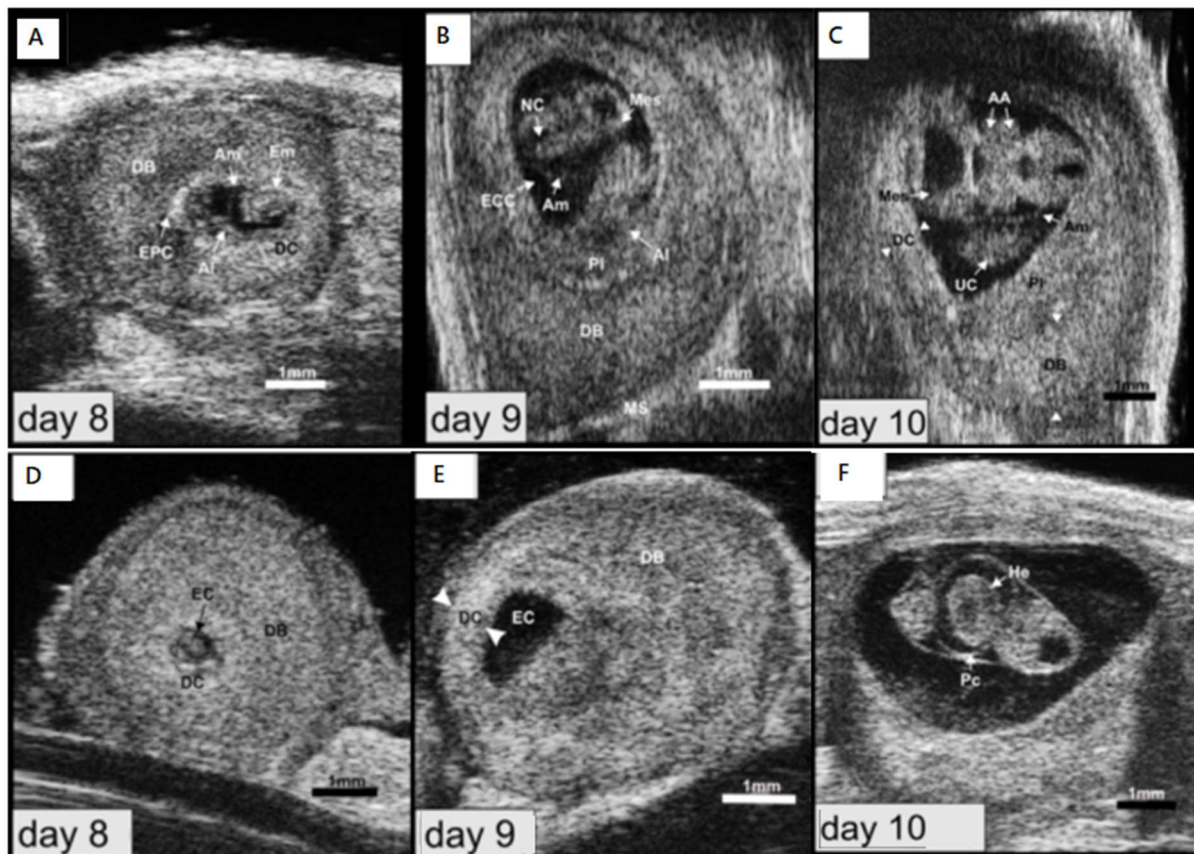


Figure 4: Figures échographiques d'un embryon viable et d'une résorption embryonnaire chez la souris 10 correspond au jour de la saillie

Embryons viables sur la ligne du haut : au jour 8 (A), au jour 9 (B), au jour 10 (C).

Résorption embryonnaire en cours sur la ligne du bas : échodensité augmentée du fluide embryonnaire au jour 8 (D), disparition de l'embryon au jour 9 (E), diminution de la fréquence cardiaque et effusion péricardique au jour 10 (F).

Source : Flores et al (2014)

b) Identifier une perte embryonnaire par non-conformité avec la taille de portée prévue

Le diagnostic de gestation réalisé entre 25 jours et 30 jours après l'ovulation ne permet en général pas d'affirmer le nombre d'ampoules fœtales présentes car la fenêtre d'observation échographique est réduite et les cornes utérines canines sont tortueuses. Le dénombrement des chiots par échographie est exact dans seulement 32-36% des cas en fonction des études avec une surestimation des portées de petite taille et une sous-estimation des portées de grande taille en général (Toal, Walker et Henry, 1986 ; England et Allen, 1990). Ce biais est d'autant plus important chez les chiennes concernées par l'insuffisance lutéale qui sont le plus souvent de grand gabarit et ont donc en moyenne des portées plus grandes (Mazereau, 2009 ; Borge et *al*, 2011). Avec une sous-estimation du nombre de chiots au départ, il sera impossible d'objectiver une non-conformité entre le nombre d'ampoules fœtales dénombrées échographiquement et le nombre de chiots nés. Ce critère est donc peu utilisable pour identifier une perte embryonnaire ou fœtale, d'où l'intérêt de suivis échographiques très réguliers pour observer des figures échographiques de résorption embryonnaire notamment.

c) Identifier un avortement par les signes cliniques observés chez la chienne

Dans le cas où un éleveur ne réalise pas de suivi échographique postérieur au diagnostic de gestation, l'interruption de gestation est identifiée dans l'unique cas où le diagnostic de gestation était positif mais la chienne ne donne naissance à aucun chiot au moment prévu de la mise-bas. Dans la majorité des cas, la chienne ne présente aucun signe clinique au moment de l'interruption de gestation ; il sera donc impossible d'identifier précisément le moment ni la cause de cet échec. Seuls quelques individus présentent des signes cliniques tels qu'un inconfort abdominal, des troubles digestifs ou une baisse d'état général potentiellement accompagnés de sécrétions vulvaires purulentes ou sanguinolentes (Verstegen et *al*, 2008). Lorsqu'une de ces situations se produit, il est nécessaire de rechercher la cause d'avortement et d'exclure une cause infectieuse.

2. Les causes d'avortement infectieuses et non infectieuses

Une interruption spontanée de gestation peut se produire à n'importe quel stade de la gestation et peut se traduire par une résorption embryonnaire ou fœtale, un avortement avec mise-bas de fœtus immatures morts ou vivants, une momification ou une rétention foetale. Des causes infectieuses ou non-infectieuses peuvent en être responsables (Pretzer, 2008a ; Verstegen et *al*, 2008).

a) Causes de perte de gestation infectieuses

L'éleveur souhaite en priorité éliminer les causes infectieuses. En effet, au-delà de l'attention accordée à la santé de la chienne concernée, le risque de contamination des autres reproductrices est d'une importance majeure en raison des conséquences économiques associées à une chute de productivité générale dans l'élevage. Il est d'autant plus important de les écarter que certaines affections sont potentiellement zoonotiques donc peuvent toucher également les membres jeunes ou immunodéprimés de l'entourage de l'éleveur également (Root Kustritz, 2001), en particulier des bactéries.

i. *Agents viraux*

- **Herpèsvirose**

Ce pathogène est extrêmement répandu, entre 60% et 80% des individus de la population canine sont porteurs d'herpèsvirus en fonction des pays. Verstegen *et al* (2008) présentent les conséquences d'une infection par l'herpèsvirus canin de type 1 (CHV1) : une infertilité (absence de fécondation ou perte embryonnaire très précoce), des avortements précoces, des résorptions embryonnaires, de la mortinatalité et de la mortalité néonatale avec des chiots non viables ou faibles. Les symptômes dépendent du moment de l'infection de la chienne.

L'infection est asymptomatique chez les individus adultes en général. Les potentiels symptômes apparaissent plus tard, lors d'une baisse immunitaire (notamment en période de chaleurs) et le virus peut alors se propager. Les lésions se limitent aux individus sexuellement actifs et se traduisent par l'apparition de vésicules bulleuses au niveau de l'appareil reproducteur.

L'infection des chiots nouveau-nés provoque dans la majorité des cas un sepsis foudroyant et entraîne une forte mortalité néonatale. Les individus survivant à l'infection ne présentent que rarement des signes cliniques et excrètent le virus à partir de la puberté.

Un épisode d'échec reproductif dû au CHV1 ne prédit pas des succès ou échecs lors des mises à la reproduction suivantes avec certitude mais l'infection préalable n'implique pas non plus une protection durable contre le virus car il est peu immunogène.

Une sérologie négative ne donne aucune information dans le cadre d'un dépistage puisque les anticorps restent présents seulement deux à trois mois après l'infection. Au contraire, lors d'une infection aiguë, et donc dans le cas d'un avortement induit, le virus peut être isolé par PCR sur écouvillon nasal ou vaginal de la mère ou sur échantillon d'avorton (foie/rein/rate/poumon). L'histopathologie du fœtus montrera des hémorragies à foyers nécrotiques sur le foie, la rate et/ou les reins avec des inclusions intranucléaires détectables par immunofluorescence.

- **Autres virus responsables d'interruptions de gestation**

Les parvovirus canins de type 1 et 2 (CPV1 et CPV2) peuvent provoquer des avortements en début de gestation et des chiots mort-nés mais cela reste rare (Verstegen *et al*, 2008).

Le virus de la maladie de Carré (Canine Distemper Virus ou CDV) peut également causer des avortements mais cette pathologie est très peu répandue (Verstegen *et al*, 2008).

ii. Agents bactériens

- **Brucella**

Les bactéries responsables de la brucellose (*Brucella canis*, *abortus*, *melitensis* et *suis*) sont des coccobacilles Gram-négatif se développant dans l'urine, les sécrétions vaginales, le matériel avorté, le sperme. Elles se transmettent majoritairement par ingestion et par inhalation même si la contamination transplacentaire ou vénérienne est possible. Le potentiel zoonotique de la brucellose est peu rapporté mais il existe. Le taux de morbidité associé est important mais la mortalité chez les adultes reproducteurs reste faible. Les symptômes principaux chez la chienne sont des résorptions fœtales ou des avortements tardifs (jour 45 à 59 de gestation) associé à des sécrétions vaginales sombres. Il est possible de rechercher la brucellose par culture bactérienne ou PCR (Pretzer, 2008a). L'infection reste rare en Europe (moins de 3% des chiens testés lors de prélèvement à visée diagnostique par PCR sont positifs pour *Brucella*) (Buhmann et al, 2019).

- **Mycoplasmes**

Les mycoplasmes (dont *Mycoplasma canis*) sont des bactéries Gram-négatives sans paroi logées dans les muqueuses des tractus respiratoire et génital. Les symptômes dont ils sont supposés responsables incluent un faible succès de gestation et des petites portées, des résorptions embryonnaires ou mort précoce de chiots, des avortements, des chiots mort-nés, à petit poids de naissance et l'augmentation du taux de mortalité néonatale (Pretzer, 2008a). Les mycoplasmes font partie de la flore normale du vagin : leur rôle dans les pertes de gestation peut être suspecté mais il est difficile de prouver leur implication. De rares cas ont été rapportés dans lesquels les mycoplasmes étaient la seule source potentielle d'infertilité identifiée (Jesús Tamiozzo, 2022).

- **Autres bactéries responsables d'interruption de gestation**

De nombreuses bactéries sont suspectées d'induire des avortements mais la plupart d'entre elles font partie de la flore génitale commensale, il est donc rare de pouvoir prouver leur implication. L'identification est réalisée par examen bactériologique sur écouvillon vaginal ou sur tissu issu de l'avorton. Les bactéries commensales identifiées lors de perte de gestation sont : *Escherichia coli*, *Streptococcus canis*, *Staphylococcus spp.*, et *Salmonella spp.* et les non commensales : *Campylobacter jejuni* et *Leptospira spp.* (Pretzer, 2008a). Ces bactéries peuvent être zoonotiques.

iii. Protozoaires

- **Neospora**

Neospora caninum est un protozoaire commun chez le chien (sérologie positive) mais dont l'infection reste souvent asymptomatique. Son importance dans les avortements canins est mal connue mais la transmission transplacentaire a été démontrée occasionnant des chiots vivants à la naissance mais présentant des déficits proprioceptifs, un tonus musculaire augmenté et une tendance spastique des membres pelviens (Barber et Trees, 1998). Le diagnostic ante-mortem est difficile mais réalisable par sérologie sur sang ou liquide céphalo-rachidien. Il est possible de retrouver des anticorps dans les trois semaines suivant l'infection qui persisteront toute la vie du chien (Fontbonne et al, 2010). L'alimentation à base de viande crue peut être une source de contamination. Le potentiel zoonotique de la néosporose est peu connu (Pretzer, 2008a).

Les principales causes d'interruption de gestation infectieuses connues à l'heure actuelle chez la chienne sont donc l'herpèsvirus CHV1 et *Brucella canis* (Verstegen et al, 2008).

Certains laboratoires proposent des tests PCR complets pour écarter des groupes de pathogènes tels que *Brucella canis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Canine herpesvirus* et *Chlamydomphila spp.*

b) Causes de perte de gestation non infectieuses

Des causes non infectieuses peuvent également être responsables d'avortements. Elles sont plus ou moins faciles à identifier pour l'éleveur en fonction des circonstances.

i. *Cause traumatique*

Les éleveurs suspectent souvent des jeux entre chiens trop violents lors d'avortements mais il n'est pas prouvé scientifiquement que cela puisse être responsable d'une interruption de gestation. Seuls des cas de traumatismes sévères durant la gestation peuvent faire augmenter les risques de complication comme des décollements placentaires et induire des mises-bas prématurées chez la chienne (Johnston et Raksil, 1987). Ces risques sont bien documentés dans l'espèce humaine et notamment dans le cas de femmes enceintes impliquées dans des accidents de la route : elles présentent des risques augmentés de rupture du placenta, de mort fœtale et d'accouchement d'un enfant mort-né (Amezcu-Prieto et al, 2020).

Le stress maternel, lorsque la chienne gestante évolue dans un environnement hostile, peut également produire un environnement utérin incompatible avec le développement fœtal à n'importe quel moment de la gestation et provoquer un avortement (Verstegen et al, 2008).

ii. *Age de la chienne*

Chez la femme, un âge avancé fait augmenter les risques d'interruption de grossesse précoce spontanée. De manière analogue, Verstegen et al (2008) ont prouvé que les risques de mort embryonnaire et d'infertilité augmentent chez la chienne âgée. En effet, les ovocytes et les spermatozoïdes d'animaux âgés présentent des modifications pouvant provoquer un développement embryonnaire anormal et ainsi la mort embryonnaire ou fœtale, des résorptions embryonnaires ou des avortements. Le risque de dystocie augmente et les tailles de portée sont aussi impactées. Cet effet est d'autant plus important que la chienne est de grand gabarit : en moyenne la taille moyenne de la portée diminue de plus d'un chiot entre 3 et 8 ans par exemple (Borge et al, 2011).

iii. *Cause nutritionnelle*

La gestation demande un apport important en énergie et vitamines et en cas de défaut d'apport, la survie des fœtus peut être compromise (Verstegen et al, 2008). Les acides aminés essentiels, vitamines et minéraux ont des rôles multiples dans la production d'hormones ovariennes, la production de protéines utérines et le développement placentaire et fœtal. Une restriction ou un excès nutritionnel très importants affectent la gestation des animaux en bonne santé. Au contraire, une alimentation adaptée améliore la survie embryonnaire précoce, la taille des portées et les poids de naissance, la lactation et la survie néonatale (Johnson, 2008a).

Dans l'espèce humaine, il est possible de comparer un défaut d'apport en énergie et en nutriments avec un trouble alimentaire répandu, l'anorexie. Il apparaît que les risques de trouble du développement, d'un petit poids de naissance ou de naissance prématurée pour l'enfant d'une femme anorexique sont sensiblement augmentés (Mantel *et al*, 2020).

Ce type d'étude comparant le mode d'alimentation et les complications périnatales a été menée chez la femme en Ethiopie en 2022 dans une région sous-développée : un déficit en zinc durant la grossesse fait augmenter les risques d'interruption spontanée de grossesse ou de troubles du développement ou de malformation congénitale chez l'enfant s'il survit (Agedew *et al*, 2022). Il est légitime de penser que le même type de scénario est possible dans l'espèce canine en cas de sous-nutrition ou malnutrition sévères. Cependant, dans le cadre d'un élevage canin, cette situation est probablement rarissime.

iv. Anomalie génétique fœtale

Les anomalies génétiques sont principalement liées à la présence de deux allèles récessifs mutés sur un gène impliqué dans le développement embryonnaire. La probabilité que des gènes soient homozygotes mutés chez un individu augmente avec la consanguinité, le risque est donc augmenté en cas de mariage répété entre des chiens apparentés. Cette situation est également décrite et étudiée dans l'espèce humaine dans laquelle il est prouvé qu'une augmentation de la consanguinité au sein du groupe social va de pair avec une augmentation du nombre d'avortements spontanés en début de gestation (Robertson *et al*, 2022).

Ce phénomène est probablement moins remarqué dans l'espèce canine que dans l'espèce humaine pour deux raisons :

- Le diagnostic de gestation est beaucoup plus précoce chez la femme que chez la chienne : la détection d'hCG est possible au bout de trois semaines de grossesse sur 40 semaines au total chez la femme (Butler *et al*, 2001) alors que chez la chienne le diagnostic de gestation n'est réalisé qu'à partir de 25 jours de gestation soit plus du tiers de sa durée totale. La probabilité de mettre en évidence une interruption de gestation précoce chez la femme est donc bien plus grande.
- Les portées de chiots comportent généralement plusieurs individus contre une majorité de gestations uniques dans l'espèce humaine. Pour l'exemple, on considère un seul gène problématique avec les deux parents hétérozygotes pour ce gène [aucun des parents ne peut être homozygote muté et en âge de reproduire si cette situation est létale] : la probabilité pour chaque embryon d'être homozygote muté est de 25%.
La perte potentielle du quart des embryons canins ne sera pas identifiée car le nombre de chiots par portée est très variable. Au contraire, dans l'espèce humaine, le gynécologue comptabilisera une interruption de gestation dans cette situation.

La seule situation dans laquelle l'éleveur canin peut suspecter une anomalie génétique létale chez les chiots est une infertilité (absence de production de chiots) répétée sur plusieurs cycles de reproduction pour un couple de chiens donné. Le problème pourra généralement être contourné par l'utilisation d'un autre étalon (Root Kustritz, 2001).

v. Cause iatrogène

De nombreux médicaments ont été identifiés comme pouvant induire des anomalies du développement sur les descendants en cas d'administration durant la gestation et notamment parmi les familles suivantes : hormones stéroïdiennes (androgène, anabolisant ou œstrogène) qui ne sont plus utilisées en France, glucocorticoïdes, antibiotiques, antifongiques, antiparasitaires, anticancéreux, analgésiques, anti-inflammatoires, anesthésiques, traitements cardiaques, anticonvulsivants ... (Verstegen et al, 2008 ; Lopate, 2012). Cela inclut la majeure partie des traitements de la pharmacie vétérinaire.

Certaines molécules peuvent interagir avec le contrôle neuroendocrinien de la gestation (hormones, anesthésiques), le système vasculaire fœtal ou placentaire (anesthésiques, anti-inflammatoires) ou avoir des effets tératogènes et perturber directement le développement du fœtus (Verstegen et al, 2008). Pour chaque spécialité mise sur le marché, une liste décrivant les potentiels effets durant la gestation à la fois sur la mère et les fœtus informe les utilisateurs. Il convient dans la mesure du possible d'utiliser le moins de médicament possible durant la gestation mais en cas d'absolue nécessité il faudra considérer la balance bénéfice-risque que son utilisation représente pour la chienne et pour sa portée.

vi. Maladies endocriniennes

Plusieurs affections d'origine endocrinienne peuvent être responsables de troubles de la fertilité ou d'interruptions de gestation chez la chienne.

D'après Verstegen et al (2008), l'hypoadrénocorticisme, l'hyperadrénocorticisme et le diabète sucré sont généralement associés à une baisse de fertilité plutôt qu'à des interruptions de gestation.

L'hypothyroïdie est associée de manière certaine à des risques augmentés de fausse-couche chez la femme mais également chez la souris, la ratte et la chienne. Dans certaines études, de faibles concentrations d'hormone thyroïdienne circulante ont été proposées comme origine d'anœstrus prolongé ou d'infertilité chez la chienne mais en l'absence d'un état avancé de la maladie avec des signes cliniques visibles, le rôle de l'hypothyroïdie reste controversé dans l'interruption de gestation.

La maladie endocrinienne impactant le plus la gestation et nous intéressant dans cette étude est l'insuffisance lutéale : elle se définit par une réduction de la durée de vie du corps jaune, tissu responsable de la production de progestérone. Cela entraîne une chute anormalement précoce de la concentration plasmatique de la progestérone et donc une interruption de la gestation (Root Kustritz, 2001). Il peut s'agir d'une résorption embryonnaire ou d'un avortement selon le moment du cycle où la chute se produit. Chez la chienne, comme il n'existe pas de relais placentaire à la synthèse de progestérone, l'insuffisance lutéale peut survenir à n'importe quel moment de la gestation. L'incidence de cette affection est peu connue et probablement sous-estimée (Thébault, 2006).

L'insuffisance lutéale est une hypothèse diagnostique envisagée lors d'infertilité alors que la mise à la reproduction a été réalisée sur suivi de chaleurs et avec un mâle de fertilité certifiée et lors d'épisodes répétées d'avortements ou de résorptions embryonnaires chez une chienne après exclusion d'une origine infectieuse ou non-infectieuse autre. Le diagnostic est confirmé par dosage d'une faible concentration en progestérone sanguine pendant le diœstrus en présence de chiots vivants confirmée par échographie (Root Kustritz, 2001).

L'exploration médicale à réaliser et les traitements à mettre en place seront détaillés par la suite.

3. Causes d'insuffisance lutéale

L'origine de l'insuffisance en progestérone chez une chienne est difficile à identifier mais plusieurs pistes ont été mises en évidence.

Un cas de malformation de la glande pituitaire a été observé chez une chienne dogue allemand mais dans la plupart des cas la cause est inconnue. L'absence de diagnostic étiologique n'empêche pas la mise en place et l'efficacité d'un traitement de supplémentation (Root Kustritz, 2001).

Un déficit en prolactine, principal agent lutéotrope de la seconde moitié de la gestation chez la chienne, pourrait être la cause primaire d'une insuffisance lutéale durant cette phase (Johnson, 2008b).

Le rôle de la relaxine dans l'insuffisance lutéale est mal connu mais des expérimentations ont montré que la concentration en relaxine sérique chez des chiennes gestantes ayant des antécédents d'infertilité est inférieure à celle des chiennes normales (Günzel-Apel *et al*, 2006). Il est possible que la relaxine, libérée par le placenta, stimule la libération de prolactine chez la femelle gestante et ainsi une insuffisance en relaxine entraînerait une insuffisance en prolactine à l'origine d'une insuffisance lutéale (Johnson, 2008b). La responsabilité, même partielle, du placenta dans l'insuffisance lutéale est donc également envisagée.

La présence d'anticorps anti-progestérone (IgE anti-P4) a également été identifiée chez 20% des chiennes gestantes, leur implication dans l'insuffisance en progestérone est actuellement discutée (Krachudel *et al*, 2013). Une réponse auto-immune d'origine génétique pourrait donc être également à l'origine de cette affection.

Une origine génétique est très probable car certaines lignées et même certaines races sont sensiblement plus touchées que les autres, les Bergers allemands notamment (Hinderer *et al*, 2021) mais également les Bouviers bernois, Saint Bernard, Labrador, Léonberg, Beauceron, Terre Neuve ... soit souvent des races géantes (Mazereau, 2009).

Cependant un déficit en progestérone chez la chienne n'est pas forcément induit par une insuffisance lutéale primaire. En effet, des infections ou inflammations de l'endomètre entraînent la libération de PGF2 α par l'endomètre et donc la lyse du tissu lutéal qui elle-même entraîne une diminution de progestérone sérique et donc une interruption de la gestation (Johnson, 2008b). C'est notamment le cas de *Brucella canis* (Root Kustritz, 2001), raison pour laquelle en cas de constat d'une faible valeur de progestéronémie, il faut explorer une cause infectieuse avant d'envisager de supplémenter la chienne.

Une cause iatrogène peut également être à l'origine d'une insuffisance en progestérone : si un implant contraceptif à base de desloréline a été posé plusieurs mois auparavant, il peut ne plus être assez efficace pour saturer complètement les récepteurs à GnRH et supprimer les chaleurs mais induire une concentration plasmatique insuffisante en LH et par conséquent en progestérone pour mener à terme la gestation. Tout implant doit donc être retiré avant une mise à la reproduction, même si des chaleurs ont déjà été observées.

Un traitement à la cabergoline durant la gestation peut induire également un avortement (Colao *et al*, 2008), cette molécule est un agoniste de la dopamine utilisé pour supprimer une lactation de pseudo-gestation. Il convient donc de vérifier que la chienne n'est pas gestante avant de l'administrer ; une échographie suffira étant donné que c'est une pathologie de fin de diœstrus.

L'aglépristone, antagoniste compétitif de la progestérone, est utilisé pour mettre fin à une gestation en bloquant les récepteurs à la progestérone (Papa et Kowalewski, 2020). Ce traitement est très efficace dans l'interruption volontaire de la gestation, il mime une insuffisance lutéale en empêchant la progestérone d'agir.

Les spécialités vétérinaires contenant ces trois molécules induisent un avortement par insuffisance en progestérone qu'il soit volontaire ou non. Leur utilisation doit donc être réservée à ce cadre là.

4. Quand suspecter une insuffisance lutéale ?

Une chute précoce de la concentration sanguine en progestérone doit être suspectée chez une chienne reproductrice restée vide sur deux mises à la reproduction successives alors qu'un suivi de chaleurs a été réalisé et que la semence était de bonne qualité (Thébault, 2006).

La suspicion peut également se baser sur un diagnostic antérieur d'insuffisance lutéale chez une chienne de la même lignée, l'affection étant suspectée d'être héritable (Verstegen *et al*, 2008). Il est donc recommandé de suivre la progestéronémie des filles, sœurs ... de chiennes atteintes d'insuffisance lutéale si elles sont mises à la reproduction.

Un autre constat peut être à l'origine de la suspicion : un inter-œstrus court (4 ± 1 mois contre 6-8 mois habituellement) peut être le signe d'un échec d'ovulation (absence de phase lutéale) ou d'une régression lutéale prématurée (raccourcissement de la phase lutéale). En effet, Günzel-Apel *et al* (2006) ont montré que les chiennes non gestantes à inter-œstrus court ont une progestéronémie inférieure aux chiennes non gestantes à cycle normal durant la phase lutéale. Elles ont donc une sécrétion de progestérone par le corps jaune inférieure à la normale, autant en période autonome qu'en période prolactine-dépendante. Cela suggère que le même phénomène puisse exister durant les gestations pour les chiennes à inter-œstrus court qui présenteraient donc des risques augmentés d'insuffisance en progestérone.

En cas de confirmation d'une gestation puis d'observation d'un avortement alors qu'aucune autre cause d'interruption de la gestation n'est identifiée, le vétérinaire commence également le dépistage d'insuffisance lutéale afin de repérer au plus tôt une chute importante de la progestéronémie (Thébault, 2006).

Pour résumer, selon Thébault (2006), une insuffisance lutéale est donc suspectée en cas de :

- chute de la progestéronémie supérieure à 30 % entre deux dosages hebdomadaires
- chute sous un seuil progestéronémie de 8 ng/ml avant le 45^{ème} jour post-ovulation
- progestéronémie inférieure à 15 ng/ml dès le début de la gestation
- visualisation d'une résorption à l'échographie
- antécédents d'insuffisance lutéale.

5. Diagnostiquer une insuffisance lutéale

Dans le cadre d'un suivi vétérinaire classique, les dosages sanguins de progestérone effectués pendant les chaleurs permettent de cibler le moment préférentiel pour la saillie ou l'insémination artificielle et ceux réalisés à proximité de la mise-bas aident l'éleveur à préciser le moment du déclenchement mais il n'est pas courant de réaliser des dosages sanguins de progestérone entre la saillie et le 61^{ème} jour post-ovulation (Root Kustritz, 2005), date à partir de laquelle la mise-bas de chiots viables est possible.

Lors d'une suspicion d'insuffisance en progestérone, la chienne est suivie au cours de sa gestation par des dosages réguliers de la progestéronémie (hebdomadaires ou bihebdomadaires) associés à une vérification échographique de la viabilité de la portée. Ainsi, l'éventuelle chute précoce de la concentration plasmatique de progestérone est facilement et rapidement mise en évidence (Thébault, 2006).

L'association du dosage sanguin et de l'échographie abdominale est indispensable car la concentration en progestérone baisse également en cas de mortalité fœtale. Dans ce cas, aucune supplémentation en progestérone ne doit être mise en place de façon à permettre l'expulsion des avortons (Root Kustritz, 2005).

Les études expérimentales indiquent qu'une progestéronémie supérieure à 2-3 ng/ml (6-9 nmol/l) est indispensable au maintien de la gestation. Une concentration inférieure à ce seuil pendant plus de 24-48h induit une interruption de gestation (Verstegen *et al*, 2008).

Selon Becher *et al* (2010), la progestéronémie normale doit être :

- >20 ng/ml entre le 10^{ème} et le 30^{ème} jour post-ovulation,
- >5 ng/ml entre le 30^{ème} et le 45^{ème} jour post-ovulation,
- >2 ng/ml entre le 45^{ème} et le 58^{ème} jour post-ovulation.

Une non-conformité avec ces résultats est donc signe d'une interruption de gestation en cours et/ou d'une insuffisance lutéale.

6. Seuils de traitements

Dans le cadre d'une insuffisance en progestérone, il semble légitime de compléter la chienne afin de mener à terme la gestation. La question se pose de déterminer à partir de quelles valeurs il est conseillé (ou obligatoire) de traiter pour éviter l'interruption de gestation.

Il est possible d'utiliser la vitesse de chute de la concentration sanguine en progestérone qui a lieu lors d'une lutéolyse soudaine : Becher *et al* (2010) suggèrent qu'une chute d'au moins 10-15 ng/ml entre le 20^{ème} et le 35^{ème} jour post-ovulation est indicatrice d'une insuffisance lutéale et nécessite une supplémentation et Krachudel *et al* (2013) recommandent de commencer une complémentation quand la progestéronémie diminue d'au moins 20-30 ng/ml en 5 jours. L'idée de compléter une chienne dont la progestéronémie chute brutalement rejoint la recommandation de Thébault (2006) de mettre en place le traitement de supplémentation lors d'une baisse d'au moins 30% sur 7 jours.

Les auteurs s'accordent à dire qu'une progestéronémie de 2 ng/ml (6,4 nmol/l) est la valeur seuil correspondant à une mise-bas imminente ou une perte de gestation (Becher *et al*, 2010). L'observation d'une progestéronémie inférieure sur une chienne gestante avant le 60^{ème} jour post-ovulation nécessite une supplémentation immédiate (si les chiots sont encore vivants) car une progestéronémie restant inférieure à 2ng/ml pendant plus de 48 heures engendre des résorptions embryonnaires ou des avortements (Zedda *et al*, 2017).

La progestéronémie peut varier très rapidement : Thuróczy *et al* (2003) ont constaté en dosant des chiennes à un rythme biquotidien que la progestéronémie était significativement plus basse le matin que le soir avant l'ovulation puis la tendance s'inversait après l'ovulation. Steinetz *et al* (1990) ont remarqué le même phénomène durant la gestation : il existe un rythme circadien très significatif de la progestéronémie. Entre la 3^{ème} et la 6^{ème} semaine de gestation, ils observent plusieurs chiennes dont la progestéronémie au réveil est supérieure à deux fois la progestéronémie dosée en milieu d'après-midi et cette tendance se maintient sur la durée. Cela montre que le moment de la mesure et la régularité des prélèvements ont une importance pour diminuer ce biais. On peut également en conclure qu'il serait souhaitable dans la mesure du possible de réaliser les prélèvements l'après-midi pour connaître la valeur minimale de progestéronémie présentée par la chienne.

En pratique classique, les dosages de progestérone n'étant réalisés que de façon hebdomadaire (ou bihebdomadaire pour les éleveurs les plus impliqués), il semble logique de ne pas attendre la valeur de 2 ng/ml avant de mettre en place un traitement même si entre 2 et 5 ng/ml, une gestation peut très bien être menée à terme sans incident (Hinderer *et al*, 2021). Même sans preuve que la gestation se serait interrompue, ni l'éleveur ni le vétérinaire ne souhaitent en général prendre le risque d'assister à un avortement, le risque étant de ne pas parvenir à sauver la portée à temps si la progestéronémie tombe en dessous de 2ng/ml. Cette décision est également appuyée par le fait que le traitement substitutif soit peu cher comparativement à des dosages de progestérone répétés très fréquemment. Root Kustritz (2001) conseille donc de démarrer une supplémentation si la progestérone passe sous le seuil de 5ng/ml avant 58-60 jours post-ovulation. Dans un objectif de prévention, une valeur mesurée inférieure à 10ng/ml avant le 58^{ème} jour post-ovulation nécessite un renouvellement de mesure tous les deux à quatre jours pour surveiller que le taux se maintienne (Root Kustritz, 2001).

7. Traitements substitutifs utilisés

Quand la concentration en progestérone sérique est faible et le risque d'interruption de gestation élevé et après avoir exclu une cause infectieuse, le vétérinaire peut recommander une supplémentation (Verstegen *et al*, 2008). Dans la pratique, le vétérinaire prescrira une supplémentation dès l'obtention d'un dosage de progestérone bas si les chiots sont viables échographiquement et que l'éleveur le souhaite. Des tests viraux et bactériens sont envoyés au laboratoire en parallèle.

Les traitements utilisés varient en fonction des pays mais également des époques. Aux Etats-Unis, de multiples progestagènes ont été proposés avec des posologies empiriques (Verstegen *et al*, 2008) dont l'acétate de mégestrol, l'altrenogest et la progestérone sur support huileux (Zedda *et al*, 2017). Les progestagènes sont des stéroïdes fabriqués en laboratoire ayant une activité analogue à la progestérone endogène naturellement synthétisée (Romagnoli et Concannon, 2003).

Aucun d'entre eux n'a d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'insuffisance lutéale et seule la MPA dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour l'espèce canine mais pour une autre indication.

L'acétate de mégestrol (medroxyprogesterone acetate ou MPA) est une molécule synthétique autrefois utilisé en médecine humaine comme contraceptif, contre l'endométriose ou contre les effets de la ménopause. Chez la chienne, il est prescrit à 0,1mg/kg/jour par voie orale (Günzel-Apel *et al*, 2012). En France, il est commercialisé sous le nom de Canipil® à visée contraceptive (Biocanina, Lempdes, France).

L'altrenogest (Regumate® (Intervet, Beaucouze, France)) est un progestagène pour jument administré hors autorisation de mise sur le marché chez la chienne à 0.088mg/kg/jour par voie orale jusqu'au 61^{ème} jour post-ovulation (Root Kustritz, 2005).

La progestérone injectable sur support huileux (Repositol® (Tetradyne LLC, Reno, Nevada), non disponible en France) est un médicament injectable développé pour l'espèce bovine utilisé hors autorisation de mise sur le marché chez la chienne à 2mg/kg tous les trois jours par voie intramusculaire jusqu'au 58^{ème} jour post-ovulation. Il présente l'intérêt par rapport aux deux précédents de pouvoir être dosé dans le sang de la chienne après administration (Root Kustritz, 2005).

Quel que soit le traitement utilisé, il doit être interrompu deux à trois jours avant la date de mise-bas prévue sinon la progestérone ou le progestagène administré empêchera son déclenchement. Le risque d'expulsion de chiots mort-nés augmente de fait (Root Kustritz, 2005). La concentration chute naturellement dans les 24 heures suivant l'administration d'une supplémentation administrée par voie orale et dans les trois jours qui suivent une injection intramusculaire (Johnston *et al*, 2001). Cela pose un réel problème si le suivi des chaleurs n'a pas été réalisé avec régularité car la date d'ovulation est approximative et l'estimation au jour près de l'âge des chiots est impossible (Root Kustritz, 2001).

Aujourd'hui les auteurs, dont Romagnoli et Concannon (2003) et Verstegen *et al* (2008), ne recommandent plus l'usage de progestagènes synthétiques pour plusieurs raisons :

- la pharmacologie et la pharmacodynamie de ces molécules sont peu connues chez les chiens,
- la durée d'action est probablement plus longue chez le chien que dans l'espèce cible,
- il n'existe aucun moyen d'évaluer si la dose administrée est appropriée à une chienne car aucun test ne permet de titrer les concentrations plasmatiques de ces médicaments dans l'espèce canine ; l'adaptation de la dose administrée est donc impossible.

En conséquence, aux Etats-Unis mais également en France, la progestérone micronisée (Utrogestan®) administrée oralement est recommandée (Krachudel *et al*, 2013). Cette molécule sous cette forme galénique présente une bonne absorption intestinale et est aussi utilisée chez la femme (Malbrue, 2017). S'agissant de la molécule naturelle de progestérone, il est possible de suivre précisément la concentration plasmatique totale en progestérone avec les analyseurs disponibles. L'objectif est alors d'administrer la bonne dose afin de garder la progestéronémie dans les valeurs de référence de l'espèce au même stade de gestation (Verstegen *et al*, 2008). La posologie standard théorique à administrer en début de traitement est 10 mg/kg per os par jour, cependant la présentation galénique en gélules de 100 et 200mg non sécables rend difficile l'adaptation individuelle.

Il s'agit aux Etats-Unis du Prometrium® (Solvay Pharmaceuticals Marietta, GA, USA) (Verstegen *et al*, 2008) et en France d'Utrogestan® (Laboratoire Besins International, Paris, France) (Thébault, 2006).

On prescrit la progestérone micronisée en 3 prises par jour afin de minimiser les effets secondaires sur la chienne (voir plus loin) jusqu'au 58^{ème} jour post-ovulation. L'observance est donc relativement difficile car il faut favoriser une administration toutes les 8 heures (Thébault, 2006).

Afin de réaliser une administration en trois fois avec des comprimés de 100 et 200mg donc cela correspond à l'administration de :

- un comprimé de 100mg trois fois par jour pour les chiennes de moins de 30kg,
- un comprimé de 200mg trois fois par jour pour les chiennes entre 30 et 60kg,
- un comprimé de 100mg et un de 200mg trois fois par jour pour les chiennes de plus de 60kg.

Des contrôles de la progestéronémie après l'instauration du traitement sont recommandés. Ils consistent en des dosages réalisés juste avant la prise d'une des gélules, une à deux fois par semaine, jusqu'à la fin du traitement qui s'interrompt au 58^{ème} jour post-ovulation. Le monitoring régulier est très important car la variation individuelle de progestéronémie après l'administration d'une même posologie est très importante (Verstegen et al, 2008). Si la concentration dosée est insuffisante, le vétérinaire prescrira une quatrième prise journalière (toutes les 6 heures) puis une augmentation du nombre de comprimés par prise.

Le montant du traitement est peu élevé pour l'éleveur si on le compare au prix d'un chiot : pour une chienne de 65kg traitée du 30^{ème} au 58^{ème} jour post-ovulation qui recevra 3 comprimés de 100mg et 3 comprimés de 200mg de progestérone micronisée par jour, le coût total du traitement se situe autour de 60 euros. Les contrôles vétérinaires (échographies et dosages plasmatiques représenteront donc une part beaucoup plus importante du prix du suivi de gestation d'une chienne insuffisante lutéale.

8. Succès de la supplémentation dans le maintien de la gestation

Les cas d'animaux traités avec succès sont la seule façon de démontrer l'intérêt d'utiliser des traitements de substitution. En effet, il n'existe aucun moyen pour l'éleveur ni pour le vétérinaire de prévoir si la baisse importante de progestérone constatée va se prolonger et provoquer la perte d'une partie de la portée, de la portée entière ou n'aura aucune influence. Il est certain que les traitements substitutifs ont fait leurs preuves, qu'ils soient à base de progestérone micronisée ou de progestagènes oraux ou injectables sur le maintien des gestations concernées. Root Kustritz (2001) cite l'exemple de trois chiennes de races différentes ayant présenté des interruptions de gestation lors de mises à la reproduction antérieures dont l'origine infectieuse a été exclue et ayant mené à terme leurs gestations avec des chiots en bonne santé avec la mise en place d'un traitement de supplémentation.

Eilts (1992) a montré que des chiennes ovariectomisées à la moitié de leur gestation menaient à terme la portée (chiots vivants) avec une supplémentation en progestagène. Le problème survenant dans certains cas était une dystocie associée à l'expulsion de chiots mort-nés si le traitement n'était pas interrompu au bon moment.

Au fil des années l'efficacité des traitements substitutifs se construit sur le sauvetage des portées concernées avec conservation de la majorité des chiots vivants au moment de la mise en place du traitement. Un biais subsiste : certaines chiennes ont probablement été traitées de manière préventive contre l'insuffisance lutéale parce que leur progestéronémie était basse alors qu'elles auraient mené à terme la gestation même sans traitement. Dans ce cas, la supplémentation est considérée comme un succès alors qu'elle a pu être inutile dans le maintien de la gestation.

De manière générale, le succès des traitements de supplémentation dans le bon déroulement de la gestation des chiennes insuffisantes lutéales est satisfaisant mais il convient toutefois de se demander si ces traitements ne peuvent pas présenter d'effets secondaires à la fois sur la chienne traitée et sur les chiots qu'elle porte au moment du traitement.

9. Effets secondaires des traitements sur les chiennes reproductrices

Les traitements substitutifs contre l'insuffisance lutéale ont des effets secondaires potentiels à court, moyen et long termes sur la chienne traitée. Il est difficile de savoir s'ils sont directement à l'origine d'une affection ou aggravent une maladie préexistante. Il est rare que des femelles adultes en bonne santé avec un traitement court (quelques semaines) présentent des effets secondaires mais un traitement plus long augmente le risque d'effets délétères (Romagnoli et Concannon, 2003). En effet, certaines observations ont été réalisées sur des chiennes dont la visée du traitement progestagène était contraceptive qui étaient traitées durant des mois voire des années contrairement à la supplémentation en cas d'insuffisance lutéale qui dure au maximum deux mois, la durée de la gestation.

a) Au moment de l'administration

Au moment de l'administration du traitement, certaines chiennes, notamment de petit format, peuvent manifester des nausées ou de la polyurie-polydipsie (Romagnoli et Concannon, 2003) mais ces effets secondaires sont rares avec la progestérone micronisée et disparaissent rapidement en répartissant la prise journalière en plusieurs petites doses dans la journée (Thébault, 2006).

b) Pendant la gestation

L'administration de progestagènes peut dans de rares cas (notamment traitement par le MPA) provoquer une augmentation de la sécrétion d'hormone de croissance chez la chienne menant à une acromégalie avec développement excessif des tissus mous de la tête et du cou, prolifération cutanée, élongation osseuse, hépatomégalie même si ces observations restent rares (Romagnoli et Concannon, 2003).

Une forte concentration en hormone de croissance peut également causer une insulino-résistance. En effet, on observe parfois une hyperglycémie chez les chiennes traitées aux progestagènes avec des doses usuelles administrées pendant plusieurs semaines mais cela ne nécessite que très rarement un traitement (Romagnoli et Concannon, 2003).

c) Sur la parturition

Afin de limiter au minimum les effets secondaires, il convient d'arrêter la supplémentation de progestérone exogène à 58 jours post-ovulation, car les progestatifs peuvent empêcher ou retarder le début de la parturition. En effet, une parturition normale nécessite une baisse de la progestérone plasmatique (Romagnoli et Concannon, 2003). Il faut donc suivre la chienne par échographie tous les 2 jours, afin de s'assurer de la viabilité des fœtus, et enfin de réaliser une césarienne si la parturition ne se déclenche pas spontanément après l'arrêt du traitement à 58 jours post-ovulation.

Sans signe de mise-bas, à partir du 61^{ème} jour, les chiots doivent être surveillés échographiquement. Une gestation prolongée peut provoquer la mort des fœtus (Johnson, 2008b). Des dystocies pourraient également être plus fréquentes après un traitement à base de progestérone par voie orale du fait d'une dilatation du col insuffisante et/ou une atonie utérine (Thébault, 2006).

d) Sur la lactation

Une perturbation de la lactation est parfois rapportée, sans doute à cause de l'inhibition de la sécrétion de prolactine par la progestérone. Dans l'étude de Root Kustritz (2001), les résultats obtenus laissent supposer que des traitements aux progestagènes comme l'altrenogest impactent la lactation négativement dans les premiers jours suivant la mise-bas. Cela avait également été prouvé pour l'allytrenbolone, un anabolisant utilisé comme progestagène dans le passé (Eilts, 1992), mais aucune étude n'a été publiée quant à l'utilisation de la progestérone micronisée.

En fin de gestation, la chute de progestérone endogène est un stimulus actif pour la libération de prolactine permettant la mise en place de la lactation à l'approche de la mise-bas. Dans un cas d'insuffisance lutéale avec supplémentation en progestérone, le même effet se produit : l'arrêt du traitement de supplémentation en progestérone autour du 58^{ème} jour déclenche la production de prolactine. Un problème se pose donc si le traitement est interrompu trop tard : la libération de prolactine est décalée dans le temps et la lactation démarre plus lentement (Romagnoli et Concannon, 2003).

e) A moyen terme

Les traitements progestagènes tels que l'altrenogest pourraient faire augmenter les risques de tumeur mammaire, un phénomène bien connu chez les chattes auxquelles on administre des pilules contraceptives notamment et mais rarement rapporté dans la littérature pour la chienne (Zedda *et al*, 2017).

Dans l'espèce canine, la progestérone et l'hormone de croissance sont responsables de la stimulation de la glande mammaire. Or la progestérone endogène et les progestagènes exogènes peuvent faire augmenter la sécrétion d'hormone de croissance, de hautes concentrations en hormone de croissance participent au développement de nodules mammaires parmi lesquels des nodules néoplasiques (Concannon *et al*, 1980).

f) Balance bénéfice-risque des traitements

Selon Romagnoli et Concannon (2003), les effets secondaires des progestatifs ne doivent pas forcément inciter les cliniciens à supprimer complètement leur utilisation judicieuse chez les chiennes. Le fait qu'un grand nombre d'informations soient disponibles sur ces composés et leurs effets secondaires possibles permet au vétérinaire d'être conscient de leur existence pour surveiller ses patients. Néanmoins, il est important d'évaluer de manière critique les animaux candidats au traitement (contre-indication stricte si la chienne est diabétique ou a des antécédent de maladies utérine, mammaire ou hépatique), de déterminer et de contrôler soigneusement les doses et les intervalles de traitement, et d'éduquer les clients sur l'utilisation et le mauvais usage de ces composés. De plus, ces effets secondaires ont été identifiés principalement dans le cadre d'une utilisation à visée contraceptive dont généralement plus longue et répétée que dans le cadre d'un traitement de supplémentation contre l'insuffisance lutéale. Il est donc probable que les risques soit moins important dans ce cas.

Le futur des chiennes traitées pose également question : l'insuffisance lutéale présente très probablement une composante génétique et il n'est donc pas logique de propager ce trait dans la race volontairement. Elles devraient donc être logiquement exclues des programmes de reproduction (Zedda *et al*, 2017). Si cela n'est pas le cas, il faudrait dans l'idéal destiner leurs chiots à une vie d'animal de compagnie et non de reproducteur car leur fertilité sera potentiellement altérée.

Au-delà des conséquences que les traitements de supplémentation peuvent avoir sur les chiennes traitées, il convient également de s'interroger sur les effets qu'ils pourraient avoir sur les fœtus et notamment sur la différenciation de leur appareil génital. En effet, il est intéressant de mettre en œuvre un traitement permettant à la chienne de mener la gestation au terme mais sans effet délétère sur les chiots.

C. Développement de l'appareil reproducteur des chiots

1. Différenciation sexuelle

Le développement sexuel chez le chien dépend du sexe chromosomique, du sexe gonadique et du sexe phénotypique (Pretzer, 2008b).

Le gène *SRY* qui détermine le sexe se trouve sur le chromosome Y. En sa présence, le sexe gonadique sera masculin (développement des testicules) et en son absence, le sexe gonadique sera féminin (développement des ovaires). Étant donné que les spermatozoïdes portent soit le chromosome X (femelle), soit le chromosome Y (mâle), le sexe de l'embryon est déterminé au moment de la fécondation. La distinction morphologique des deux sexes n'est possible qu'après le 30^{ème} jour de la gestation.

Les cellules germinales primordiales se développent dans l'embryon précoce, elles migrent dans l'intestin postérieur et finissent par résider dans la gonade indifférenciée, au niveau de la crête génitale qui se trouve contre les reins embryonnaires. Les cordons sexuels primitifs et les canaux mésonéphrotiques (canal de Wolff) et paramésonéphrotiques (canal de Müller) sont alors formés. A ce stade, l'embryon possède une bipotentialité sexuelle. La 5 α -dihydrotestostérone présente chez le mâle induit le développement d'un appareil reproducteur mâle. En son absence, les organes génitaux femelles se développent (Figure 5). La régression des canaux de Wolff ou de Müller s'effectue entre le 36^{ème} et le 46^{ème} jour post-ovulation (Meyers-Wallen, 1991)

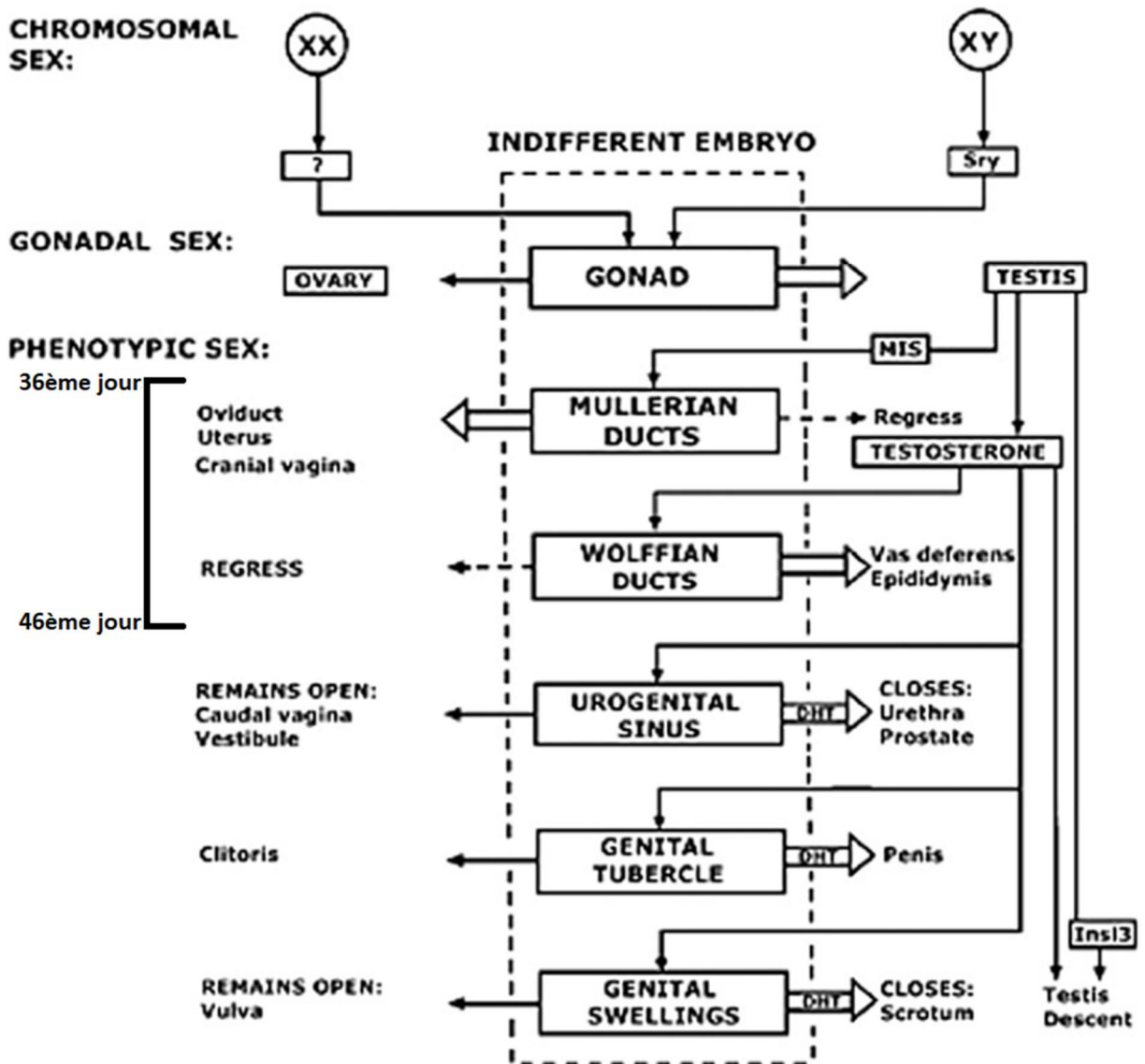


Figure 5 : Différenciation de l'appareil reproducteur durant le développement embryonnaire

TDF : Facteur de détermination des testicules contrôlé par le chromosome Y, MIS : Hormone anti-Müllerienne produite par le testicule embryonnaire, DHT : 5 α -dihydrotestostérone, métabolite de la T, InsI3 : Protéine Insuline-like 3

Source : Christensen (2012) et Meyers-Wallen (1991)

Dans les 15 derniers jours du développement fœtal, l'appareil reproducteur du chiot est entièrement formé, il est donc moins sensible aux différentes hormones exogènes qui pourraient lui être présentées. Chez l'Homme, les traitements hormonaux ont plus de conséquences en début qu'en fin de gestation : une masculinisation des fœtus femelles est observable sur 14/59 des grossesses traitées avant la 12^{ème} semaine de gestation contre 1/23 grossesses traitées après la 12^{ème} semaine (Herbst, 1973).

Nous nous intéressons particulièrement aux modifications du développement de l'appareil reproducteur des chiots liées à l'exposition de la mère à la progestérone durant la gestation. Une affection en particulier nous intéresse : la cryptorchidie chez les chiots mâles car elle correspond à une anomalie du développement sexuel visible facilement chez les chiots mâles et les chiens adultes.

3. Chiots mâles : descente testiculaire et cryptorchidie

a) Déroulement de la descente testiculaire

La descente testiculaire correspond à la migration des gonades mâles de leur site de développement intra-abdominal vers la zone extra-abdominale sous-cutanée appelée scrotum.

La descente du testicule se déroule en deux phases morphologiquement distinctes, chacune sous un contrôle hormonal différent de la part du testicule lui-même. La première phase se produit entre la 8^e et la 15^e semaine post-ovulation lorsque l'*Insuline-like 3* (InsI3) provenant des cellules de Leydig stimule le gonflement du gubernaculum, ancrant ainsi le testicule près du futur canal inguinal pendant la croissance du fœtus (Hutson et al, 2015). La testostérone provoque la régression du ligament suspenseur crânial pour permettre un déplacement transabdominal. La seconde phase, ou phase inguinoscrotale, se produit entre la 25^e et la 35^e semaine post-ovulation, lorsque le gubernaculum passe l'anneau externe et migre vers le scrotum, le tout sous le contrôle de la testostérone. Cependant, les androgènes agissent surtout indirectement par l'intermédiaire du nerf honteux externe qui produit le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) pour contrôler la direction de la migration. La régression du gubernaculum se produit pendant la descente inguinoscrotale ce qui amène les testicules dans leur position scrotale finale (Baumans et al, 1981). Contrairement à la plupart des autres mammifères, les testicules ne sont pas en place à la naissance chez le chiot et passent à travers l'anneau inguinal entre le 3^{ème} (Pretzer, 2008b) et le 10^{ème} (Meyers-Wallen, 2012) jour de vie.

Les progestagènes de synthèse ont des propriétés anti-androgéniques (Raudrant et Rabe, 2003), il est donc possible que leur introduction interrompe le déplacement des testicules durant les semaines de traitement de la mère. Ce retard ne se rattrapera pas après la fermeture du canal inguinal dans les semaines suivant la naissance.

b) Origine et prévalence de la cryptorchidie

Dans la plupart des espèces de mammifères, on observe des individus mâles dont les testicules ne descendent pas dans le scrotum, on appelle ces animaux des cryptorchides. Il peut s'agir d'une cryptorchidie unilatérale ou bilatérale.

Les éleveurs et vétérinaires parlent souvent de monorchidie mais c'est un abus de langage : cela désigne l'existence d'un seul testicule chez l'animal alors qu'il est rarissime qu'un testicule ne se développe pas du tout. Pour le cryptorchide unilatéral, il est simplement en position anormale : abdominale ou inguinale (Rhoades et Foley, 1977).

Le testicule non-descendu peut être n'importe où sur le parcours de descente du testicule pendant le développement embryonnaire et fœtal, depuis le pôle caudal du rein jusqu'au canal inguinal mais le positionnement inguinal est majoritaire (Meyers-Wallen, 2012).

La cryptorchidie est généralement identifiée à l'âge de 6-8 semaines lorsque les chiots sont présentés à un vétérinaire pour leur primovaccination. Chez la plupart des chiens, les testicules sont en place à l'âge de 14 semaines mais une descente testiculaire tardive est encore possible jusqu'à l'âge de 6 mois (chez un quart des chiens dont la descente testiculaire n'est pas achevée à 14 semaines). Aucune évolution n'a été constatée au-delà, on peut donc considérer à cet âge-là que le diagnostic est définitif (Meyers-Wallen, 2012).

La cryptorchidie peut être associée à d'autres troubles du développement de l'appareil reproducteur chez le chien mais elle est souvent décrite comme un défaut isolé. Le contrôle génétique de la descente testiculaire est complexe. Dans notre cas (complication potentielle d'une supplémentation maternelle en progestérone), on s'intéresse aux chiens mâles avec un caryotype normal XY présentant une cryptorchidie comme signe isolé. Phénotypiquement il s'agit de mâles dont la seule particularité est l'absence de descente d'un seul ou des deux testicules (Meyers-Wallen, 2012). Cette situation n'affecte pas les caractères sexuels secondaires, il garde un comportement de chien mâle entier car son taux de testostérone est dans les normes de l'espèce (Rhoades et Foley, 1977).

Selon les études, la cryptorchidie touche entre 1,4 % des chiens (présentés à leur vétérinaire entre 6 et 12 mois) et 6,8% des chiens (présentés pour castration chirurgicale) avec des différences de prévalence en fonction des races (Meyers-Wallen, 2012). Notons cependant que les chiens cryptorchides sont probablement surreprésentés dans cette population de chiens destinés à une castration chirurgicale puisque celle-ci est conseillée en cas de cryptorchidie pour éviter l'évolution fréquente vers une néoplasie testiculaire telle qu'un sertolinome ou un séminome (Meyers-Wallen, 2012). L'incidence de la cryptorchidie est plus élevée chez les Chihuahuas, les Boxers et les Bergers allemands notamment et globalement plus élevé chez les chiens de race pure que chez les chiens croisés (Yates *et al*, 2003).

Des thérapies hormonales ont été tentées pour favoriser la descente mais ce sont révélées non concluantes (Rhoades et Foley, 1977). Dans tous les cas, les chiens doivent être écartés de la reproduction pour ne pas transmettre ce défaut.

Une mutation génétique autosomale (touchant un chromosome non sexuel) récessive a été identifiée chez l'homme comme étant responsable d'une descente testiculaire tardive mais aucune mutation de ce type n'a encore été identifiée chez le chien (Meyers-Wallen, 2012). L'origine moléculaire est inconnue mais semble être polygénique et hétérogène en fonction des races de chiens.

4. Chiots femelles : hermaphrodisme et masculinisation

Plusieurs paramètres biologiques participant à l'identification du sexe d'un individu : ses chromosomes sexuels (XX ou XY), la présence du gène déterminant le sexe (SRY), l'histologie des gonades présentes (testicule ou ovaire), l'hormone prédominante (testostérone ou oestradiol) et le genre des structures internes de l'appareil reproducteur (utérus, salpinx ou prostate, épидидyme, canal déférent). Chacun de ces paramètres peut être modifié lors d'anomalie du développement de l'appareil reproducteur (DSD ou *Disorders of Sex Development*) défini comme une anomalie congénitale avec un développement anormal du sexe chromosomique, gonadique ou anatomique. On distingue les troubles de la détermination sexuelle (développement anormal des gonades ou d'un ovotestis) et de la différenciation sexuelle (gonades normales mais caractères sexuels secondaires du sexe opposé) (Arboleda, 2016).

Parmi les modifications de l'appareil génital de la chienne répertoriées (trouble de la détermination sexuelle), on compte notamment l'aplasie ou l'hypoplasie des canaux de Müller souvent associée à une agénésie ou une ectopie rénale et des anomalies cervico-thoraciques (syndrome MURCS). Il existe également des cas d'utérus unicorne, d'aplasie segmentaire ou d'aplasie d'une corne utérine qui sont souvent associés à une agénésie rénale ipsilatérale.

Les anomalies utérines concernent 0,05% des chiens environ dans la population globale (McIntyre *et al*, 2010). Aucune atrésie vaginale n'a été rapportée dans l'espèce canine.

Parmi les troubles de la différenciation sexuelle, une malformation parfois rencontrée chez la chienne est la présence d'un clitoris péniforme qui peut être associée ou non à d'autres malformations (Bassu *et al*, 2005). La stérilisation est indiquée.

En général, les anomalies de détermination ou de différenciation sexuelle sont une découverte fortuite lors de la stérilisation chirurgicale mais elles peuvent également être identifiées dans le cadre d'une exploration d'infertilité sur une chienne reproductrice. Les anomalies fonctionnelles sont par contre uniquement repérées lors d'échec reproductif. Les anomalies de l'appareil reproducteur femelle sont donc probablement largement sous-estimées car peu de chiennes sont destinées à la reproduction. Dans de nombreux cas, lors d'un ou deux échecs reproductifs successifs, l'éleveur exclut la chienne du programme de reproduction sans exploration, le diagnostic ne sera dans ce cas jamais établi.

5. Causes des anomalies de la différenciation sexuelle

Différentes causes peuvent être à l'origine d'anomalies anatomiques de l'appareil reproducteur des chiots mâles et femelles. Une mutation génétique peut en être la source mais une exposition de la mère à certaines substances chimiques peut également être tératogène. Cela inclut certains médicaments, des produits ménagers, des substances utilisées dans l'industrie ... (De Carvalho *et al*, 2022). Des traitements hormonaux administrés à la mère peuvent également avoir des effets tératogènes. Ces substances sont très étudiées chez la femme enceinte et testées expérimentalement sur des modèles animaux.

Chez la femme, il est également prouvé que l'administration de progestagènes peut causer des anomalies cardiaques congénitales, une réduction de la taille des membres de l'enfant, un hypospadias (malposition de l'abouchement de l'urètre en face ventrale) chez les garçons et une virilisation partielle de l'appareil génital externe des petites filles en particulier quand le traitement est administré durant les quatre premiers mois de grossesse (Johnson, 2008b). Les progestagènes autrefois utilisés pouvaient avoir une activité androgénique ou anti-androgénique en fonction des molécules administrées, raison pour laquelle des effets secondaires très différents ont pu être observés.

Lorsqu'un progestagène androgénique (éthistérone, méthyltestostérone par exemple) ou de la testostérone est administré à une femme enceinte, on observe une masculinisation du fœtus féminin qu'elle porte : clitoris anormalement large (parfois associé à la fusion des plis labiaux) si le traitement est administré avant la 13^{ème} semaine de gestation (même à faible dose). Ces symptômes sont comparables à ceux de l'hyperplasie surrénale congénitale qui correspond à un excès de libération de testostérone d'origine génétique (Wilkins *et al* 1958).

Au contraire, une insuffisance en substances androgènes durant une gestation mâle augmente les risques de développer une cryptorchidie ou un hypospadias dans l'espèce humaine, deux malformations génitales relativement communes chez les nouveau-nés garçons (Rotem *et al*, 2018).

Chez la chienne, le même type d'anomalie de la différenciation sexuelle a été observée suite à l'administration de progestagènes androgéniques (autrefois utilisés pour supprimer l'œstrus chez la chienne) : dans de rares cas une masculinisation de l'appareil génital externe des chiots femelles en cas d'utilisation périnatale est présente (clitoris très large parfois associé à la fusion des plis labiaux). Dans un cadre expérimental, un androgène commercialisé pour supprimer l'œstrus a été utilisé volontaire chez des chiennes durant toute la gestation et tous les chiots femelles nés de ces portées présentaient des modifications anatomiques (Sokolowski et Kasson, 1978). De même, des administrations répétées de testostérone chez des chiennes de sport gestantes provoquent l'apparition d'un prépuce chez les chiots femelles qu'elles portent.

Les progestagènes à effet androgénique se fixent de manière compétitive sur les récepteurs à androgène (Meyers-Wallen, 2012), raison pour laquelle Root Kustritz (2012) recommande de ne pas les utiliser en début de gestation afin d'éviter les effets tératogènes. Ainsi, l'altrenogest ne doit pas être utilisé en début de gestation à cause des risques élevés d'interférence avec le développement embryonnaire et notamment la mise en place de l'appareil reproducteur (Zedda *et al*, 2017), la MPA également (Sokolowski et Zimbelman, 1974).

Quelques cas de malformations (masculinisation des fœtus femelles et féminisation des fœtus mâles (pénis de taille réduite, hypospadias) ont également été observées chez des souris et des lapins (Romagnoli et Concannon, 2003) suite à un traitement progestagène.

Un surdosage peut également participer à l'apparition de ces troubles du développement, notamment car il est impossible de vérifier que la dose administrée est correcte (Verstegen *et al*, 2008). Mais dans la plupart des cas, le bénéfice potentiel d'un traitement substitutif durant la seconde moitié de la gestation reste supérieur aux risques encourus par la chienne et sa portée d'après Johnson (2008b).

Les effets secondaires observés sur les chiots lorsque la chienne est traitée aux progestagènes de synthèse cités précédemment sont les raisons pour lesquelles ce traitement est évité en France. Dans le cas d'un traitement à la progestérone naturelle micronisée administré *per os*, quelques rares effets secondaires d'importance mineure sont rapportés chez la chienne (rares nausées et polyurie-polydipsie (Romagnoli et Concannon, 2003)) mais aucun article ne documente d'effet tératogène chez les chiots. Pourtant la plupart des vétérinaires continuent d'amalgamer progestagènes et progestérone. Cette étude a donc pour objectif d'identifier les effets secondaires s'ils existent du traitement utilisé en France contre l'insuffisance lutéale à base de progestérone micronisée. Elle vise également à déterminer dans quelles circonstances l'insuffisance lutéale est recherchée par les praticiens ainsi que le profil des chiennes atteintes.

PARTIE II : ETUDE EXPERIMENTALE

Cette étude s'intéresse aux traitements utilisés dans les cas d'insuffisance lutéale chez la chienne en France et aux conséquences qu'ils peuvent avoir sur la portée en cours. La mise en place d'un protocole substitutif pose une question principale : **Ce traitement présente-t-il le même type d'effet secondaire que les progestagènes utilisés dans le passé et notamment les effets tératogènes sur les chiots ?** Après la description des modalités de mise en place du traitement par les praticiens français, plusieurs questions biologiques ont été posées ; la première concerne les chiots : **La proportion de chiots cryptorchides augmente-t-elle dans les portées traitées par rapport à la population générale ?** La deuxième interrogation concerne à la fois la mère et les chiots : **La mise en place d'un traitement fait-elle augmenter les risques de dystocie ? Affecte-t-elle la mise en place de la lactation ?**

A. Matériels et méthodes

1. Obtention des données

De façon générale, les vétérinaires spécialistes en reproduction qui suivent régulièrement ce type d'affection maternelle ne sont pas chargés ensuite des visites de médecine préventive des chiots nés de ces portées, ils sont donc rarement informés de troubles apparaissant au-delà de la phase pédiatrique. Si une anomalie apparaît à l'âge adulte, soit plusieurs mois après la vente, les éleveurs ne sont souvent pas informés de sa présence, d'autant plus si le lien avec la gestation n'est pas établi. La phase la plus importante à cibler est donc l'enfance/l'adolescence du chiot et la personne la plus à même de répondre à nos questions est ainsi l'éleveur de la portée qui connaît à la fois l'historique de sa chienne et le devenir des chiots qu'il fait naître.

Le questionnaire a été diffusé aux éleveurs sur les réseaux numériques de Neocare, par courriel et via Facebook. Il a ensuite été spontanément partagé au sein des réseaux des éleveurs. Les éleveurs ont également été sollicités en contact face à face (Société Centrale Canine – Balma 21/05/2022).

D'autre part, les fichiers de chiennes traitées ont été partagés par l'ENVT (1 dossier) et le CERREC (Centre d'Etude et de Recherche en Reproduction et Elevage des Carnivores) – VetAgroSup (15 dossiers) et leurs éleveurs ont été contactés.

a) Nature des informations collectées

Le questionnaire proposé aux éleveurs a été vérifié et programmé informatiquement sur la plateforme Sphinx®. Il était proposé aux éleveurs sous la forme d'un QR code à photographier ou d'un lien de page Internet à saisir. Des extraits du questionnaire sont disponibles en Annexe 1.

Pour chaque chienne atteinte d'insuffisance lutéale, l'éleveur fournissait les informations générales suivantes : nom, date de naissance, inscription ou non au Livre des Origines. Concernant la vie reproductrice de la chienne, étaient demandés le nombre de gestations menées à terme et si elles ont été complétées ou non ainsi que les suivis de chaleurs si conservés et dates de mises-bas.

L'éleveur remplissait également les valeurs de progestéronémie post-saillie ou insémination artificielle, dates de complémentation, spécialité utilisée et posologie, suivi de gestation et déroulement de la mise-bas pour chaque gestation supplémentée. Si les données étaient inconnues de l'éleveur, celui-ci avait la possibilité d'indiquer les coordonnées de son vétérinaire traitant afin de laisser l'opportunité d'y avoir accès.

Afin d'avoir une base de comparaison, les mêmes questions sont posées sur une gestation menée à terme par la même chienne sans supplémentation si elle existe. Dans le cas où cette chienne n'a jamais conduit de gestation non supplémentée, le questionnaire devait être rempli pour une autre chienne de l'élevage qui soit dans l'idéal une sœur, la mère de la chienne ou une chienne de la même lignée. Ceci permettait de constituer un groupe témoin.

Pour l'ensemble des portées nées, le questionnaire demandait de saisir le nombre de chiots mâles et femelles nés total puis vivants à deux mois, le nombre de chiots mâles cryptorchides (unilatéral/bilatéral) dans la portée, la naissance par voie naturelle ou césarienne et le déroulement de la lactation.

Avant analyse, les résultats étaient rendus anonymes.

b) Correction des résultats

Après remplissage du questionnaire sur le logiciel Sphinx par les éleveurs canins, les résultats apparaissaient dans un tableau de données exploitables. Les chiennes suivies par les centres de reproductions des écoles vétérinaires ont ensuite été saisies à la main ainsi que les données fournies par les vétérinaires traitants. On considère seulement les gestations ayant abouti à une mise-bas à terme, que les chiots soient vivants ou non. On différencie deux groupes : les gestations supplémentées (quels que soient la spécialité prescrite, la durée de traitement ...) et les gestations témoins (sans supplémentation).

En effet, chaque éleveur était invité à saisir toutes les gestations supplémentées de sa chienne insuffisante lutéale mais également les informations d'une gestation « témoin », la sienne, celle d'une parente ou d'une autre chienne de l'élevage en fonction des données dont il dispose.

Une relecture permet de corriger les erreurs saisies (calcul du nombre total de chiot nés dans une portée, nombre total de portées pour une même chienne, saisies différenciées si plusieurs chiennes appartiennent au même éleveur ...). Avec exclusion par exemple, des chiennes n'ayant jamais mis bas à terme ou ayant reçu un traitement autre que la progestérone micronisée, critère sélectif de cette étude.

Les valeurs de progestéronémie peuvent être saisies en ng/ml ou en nmol/l, les deux unités classiquement indiqués par les automates. Toutes les valeurs sont converties en ng/ml pour l'exploitation ($1 \text{ ng/ml} = 3.18 \text{ nmol/l}$).

2. Analyse statistique

a) Etude descriptive

Dans cette étude trois types de variables ont été collectées : des variables quantitatives continues (mesures de progestéronémie), des variables quantitatives discrètes (dates de chaleurs, de prélèvement, d'ovulation, de traitement et de mise-bas, nombre de gestations, de chiots ...) et des variables qualitatives (race, type de mise bas, qualité de la lactation, cryptorchidie...).

Les variables qualitatives sont décrites graphiquement par des histogrammes de fréquence, les variables quantitatives par des histogrammes de fréquence également (en catégorisant les variables continues) ou par leur moyenne et écart-type pour les variables discrètes et des courbes pour les variables continues. Des box plots (ou boîte à moustache) sont utilisées pour comparer une variable quantitative et une variable qualitative.

b) Analyse des données et tests statistiques

L'objectif de cette étude est d'analyser les potentiels effets que pourrait occasionner la mise en place du traitement de supplémentation à la progestérone chez les chiots. Nous comparons donc le groupe de gestations supplémentées au groupe de gestations témoins pour chaque paramètre étudié : déroulement de la mise-bas, mise en place lactation et dénombrement des chiots mâles cryptorchides.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Excel (Microsoft®). Pour évaluer la corrélation entre la mise en place d'un traitement et les risques de complications, un modèle d'analyse univarié est utilisé. On utilise le test de Student pour évaluer si la différence entre les moyennes de deux groupes (en général traité et non traité) est significative ou non. On utilise le coefficient de corrélation de régression linéaire lorsqu'il s'agit de deux variables continues.

B. Résultats

1. Description de la population étudiée

a) Chiennes et gestations

Sur les 72 gestations répertoriées dans l'étude, 50 gestations correspondaient à des gestations supplémentées (40 chiennes) et 22 gestations pour 22 chiennes constituaient le groupe témoin (gestations non supplémentées. Dans ce groupe témoin, 12 gestations sont des gestations non supplémentées de chiennes ayant eu par ailleurs au moins 1 gestation traitée. Parmi les 10 autres chiennes du groupe témoin, 4 ont un lien de parenté direct avec la chienne ayant eu une gestation supplémentée (mère-fille ou sœurs).

Une chienne témoin non supplémentée n'a été fournie que pour 22 chiennes traitées sur les 50 par gain de temps ou parce qu'un particulier ne possède qu'une seule chienne reproductrice complémentée sur toutes ses gestations, le groupe témoin est donc plus petit.

i. *Race des reproductrices*

Toutes les chiennes considérées dans l'étude, à la fois dans le groupe témoin et dans le groupe supplémenté, sont inscrites au Livre des Origines Français et confirmées, ce sont donc uniquement des reproductrices « pure race ».

On compte 25 races représentées dans des gabarits très différents représentés sur la figure 6 pour une moyenne de $30,2 \pm 15,7$ kg. Le groupe des chiennes supplémentées comporte 40% de chiennes de taille moyenne (20-30 kg) et 25% de chiennes géantes (Figure 6).

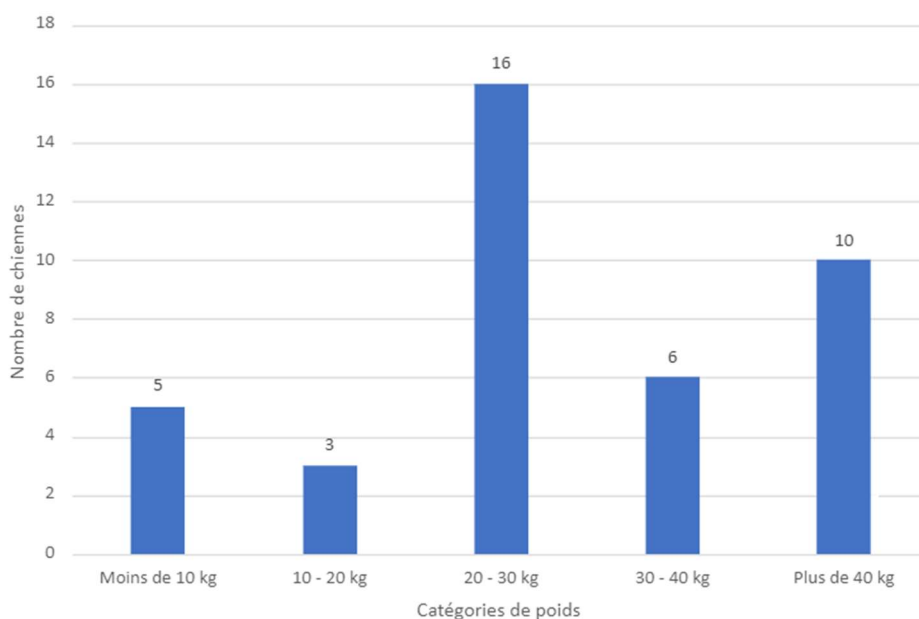


Figure 6 : Gabarit racial des chiennes du groupe traité
Les races du groupe témoin sont incluses dans les gabarits représentés ci-dessus.
Les nombres au-dessus des barres sont les effectifs par catégorie.

ii. Intervalle inter-œstrus des chiennes

Pour les chiennes du groupe traité, l'inter-œstrus moyen est de 202 ± 44 jours soit environ six mois et demi, ce qui est conforme avec la moyenne des chiennes en général (Concannon, 2011). L'analyse de la distribution de la durée de l'œstrus (Figure 7) montre que les résultats sont assez dispersés : seulement un tiers des chiennes traitées ont un inter-œstrus inférieur à 6 mois.

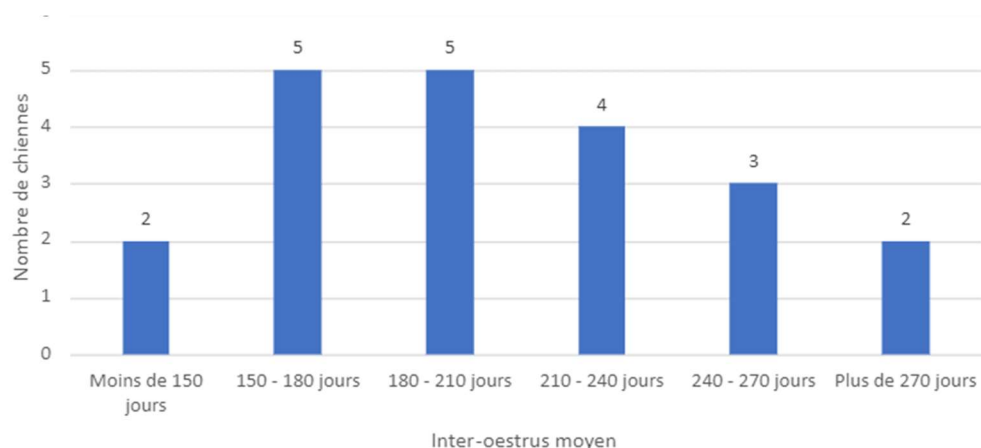


Figure 7 : Intervalle inter-œstrus moyen des chiennes du groupe traité
Les nombres au-dessus des barres sont les effectifs par catégorie.
Données disponibles pour 21 chiennes.

Il est possible de regarder si les chiennes qui ont mené à bien des gestations non supplémentées dans leur carrière et celles qui ont systématiquement nécessité une supplémentation ont des inter-œstrus différents (Figure 8). L'intervalle inter-œstrus est statistiquement différent entre ces deux groupes ($p=4,7 \cdot 10^{-7}$) : l'intervalle inter-œstrus des chiennes systématiquement traitées est même en moyenne plus élevé que celui des chiennes occasionnellement supplémentées : 209 ± 46 jours contre 188 ± 37 jours, contrairement au résultat attendu. Si on s'intéresse aux extrêmes : les deux chiennes avec un intervalle inter-œstrus inférieur à 150 jours (soit 5 mois) ont été supplémentées systématiquement. Parmi les 5 chiennes à inter-œstrus long (>240 jours), 4 chiennes ont également été supplémentées systématiquement.

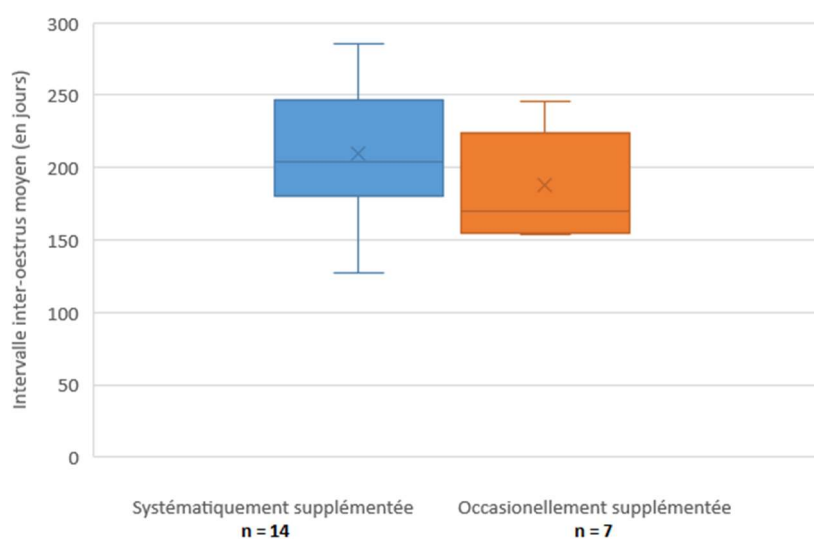


Figure 8 : Variabilité de l'intervalle inter-œstrus des chiennes dont les gestations ont nécessité systématiquement ou occasionnellement une supplémentation en progestérone pour être menées à leur terme
Données disponibles pour 21 chiennes. Les box-plots représentent les premiers et derniers déciles, premiers et troisièmes quartiles, moyennes (représentées par une croix) et médianes (représentées par une ligne centrale).

iii. Suivis de progestérone et origine du dépistage d'insuffisance lutéale

Parmi les 72 gestations répertoriées dans notre étude au total (traitées et témoins incluses), la progestéronémie a été suivie pendant les chaleurs afin de déterminer le moment de l'ovulation dans 69 cas (50 gestations traitées, 19 gestations témoins).

Les dosages à moins de 48 heures de la mise-bas afin de préciser le moment de son déclenchement et/ou de prévoir une césarienne concernent 19 gestations, toutes faisant partie du groupe de gestations traitées car le questionnaire destiné aux éleveurs réservait cette question aux portées traitées contre l'insuffisance lutéale. En outre, nous disposons d'informations précises sur les dates des dosages de progestéronémie pour 41 gestations traitées donc pour la moitié des portées traitées contre l'insuffisance lutéale, la progestéronémie a été dosée dans les deux jours précédant la mise-bas.

La prévention ou le dépistage d'une insuffisance lutéale nécessite de réaliser des suivis réguliers de progestéronémie durant toute la gestation : 55 des 72 gestations répertoriées dans notre étude ont été régulièrement suivies (100% des 50 gestations traitées et 5/20 gestations témoins). Les données chiffrées de progestéronémie pour cette période sont disponibles pour 39 gestations.

Pour la surveillance de la phase lutéale, en moyenne $5,1 \pm 2,5$ dosages de progestérone (minimum : 1 ; maximum : 10) ont été réalisés entre la saillie et les 48 heures précédant la mise-bas (Figure 9).

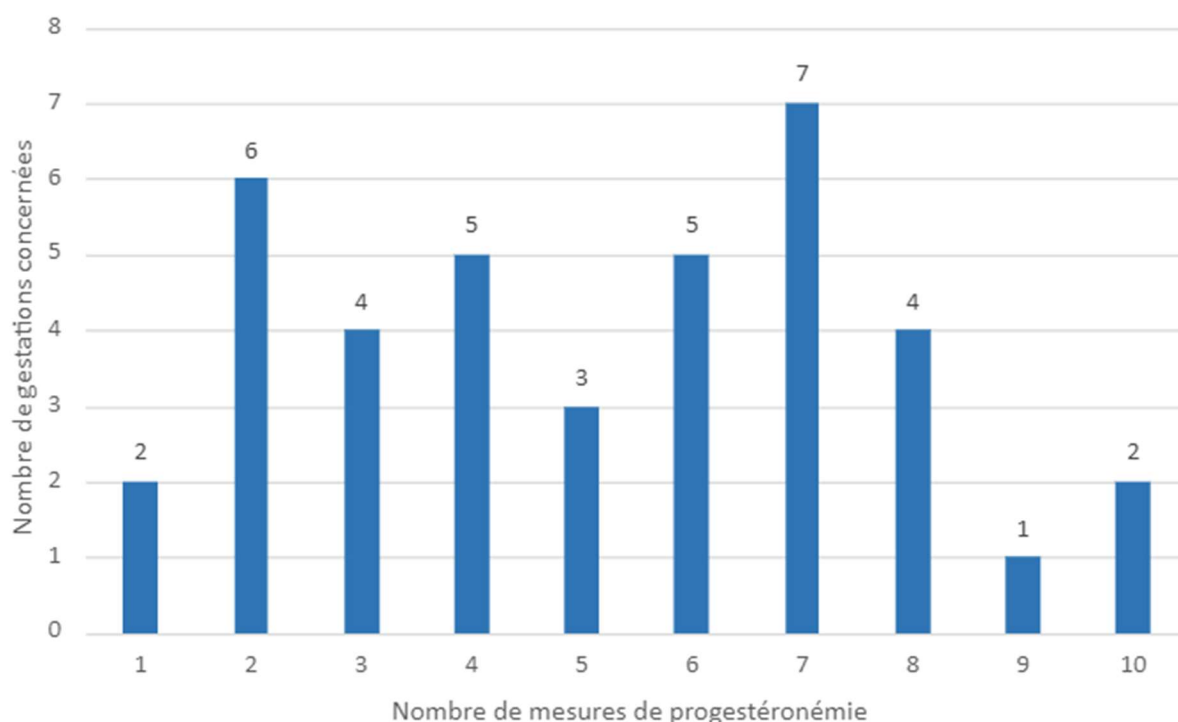


Figure 9 : Intensité de la surveillance de la progestéronémie chez les chiennes par dénombrement du nombre de mesures de progestérone plasmatique réalisées par chienne entre la saillie et les 48 heures précédant la mise-bas. Les nombres au-dessus des barres sont les effectifs par catégorie. Données disponibles pour 39 chiennes.

Différentes raisons peuvent conduire les éleveurs canins et leurs vétérinaires à suivre la progestéronémie durant la gestation. Pour 51 gestations, les éleveurs canins ont répondu à cette question, ils avaient la possibilité d'indiquer plusieurs raisons à l'origine de ce dépistage (Tableau 1).

*Tableau 1 : Motivations des éleveurs à réaliser un suivi de progestérone durant la gestation de leurs chiennes et permettre ainsi un dépistage précoce de l'insuffisance lutéale
Données disponibles pour 51 gestations.*

ANTECEDENTS	Antécédents d'au moins deux épisodes d'infertilité chez cette chienne	11
	Antécédents d'avortements chez cette chienne	7
	Antécédents de résorptions embryonnaires chez cette chienne	2
	Antécédents d'insuffisance lutéale chez cette chienne	9
	Antécédents familiaux d'insuffisance lutéale	12
	Infertilité dans l'élevage en cours d'exploration	1
GESTATION EN COURS	Pertes vulvaires durant la gestation en cours	4
	Résorptions embryonnaires observées durant la gestation en cours	1
	Comportement anormal	1
	Suivi systématique réalisé par le vétérinaire	8

Pour de nombreux éleveurs, une infertilité ou un avortement (partiel ou total de la portée) passé est à l'origine du dépistage. Dans le cas où la chienne a déjà présenté une insuffisance lutéale diagnostiquée et supplémentée, les éleveurs surveillent également la progestéronémie consciencieusement, ce qui concorde avec nos résultats précédents. Dans 12 cas sur les 51 gestations, les éleveurs connaissant les risques de transmission héréditaire ont surveillé la progestérone plasmatique car une chienne de la même lignée a déjà présenté cette affection dans le passé.

Evidemment, des signes cliniques observés pendant la gestation en cours peuvent être à l'origine des mesures et principalement des pertes vulvaires anormales ou des résorptions embryonnaires observées lors de suivis échographiques.

Dans les centres de reproduction vétérinaires (et dans quelques cliniques), le suivi de progestéronémie est inclus dans le suivi classique des gestations (avec tests infectieux et suivis échographiques généralement) afin de diagnostiquer très précocement un trouble gestationnel.

b) Chiots et mortalité périnatale

Le nombre total de chiots vivants à deux mois toutes gestations confondues est (dont 204 mâles) (Tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des chiots par sexe à la mise-bas et à deux mois

Données disponibles pour 72 mises-bas.

La taille de portée correspond au nombre total de chiots nés lors de la mise-bas (vivants et mort-nés).

	Nombre de chiots à la mise-bas (vivants ou non)	Nombre de chiots vivants à 2 mois	Nombre de chiots mâles à la mise-bas	Chiots mâles vivants à 8 semaines	Chiots femelles à la mise-bas	Chiots femelles vivants à 8 semaines	Taille de portée moyenne (m ± SD)
Gestations témoins (n = 22)	143	126	67	56	76	70	6,5 ± 3,6
Gestations traitées (n = 50)	275	250	137	123	138	127	5,8 ± 3,2
Total	418	376	204	179	214	197	6,0 ± 3,3

Le taux de mortalité entre la naissance et l'âge de deux mois ne diffère pas entre les deux groupes : il est de 9% (25/275) pour les gestations traitées et de 12% (17/143) pour les gestations témoins ($p=0,63$).

La taille de portées ne diffère pas entre les deux groupes ($p=0,18$; Figure 10).



Figure 10 : Répartition des tailles de portée des chiennes traitées et non traitées

On considère ici le nombre de chiots expulsés à la mise-bas, qu'ils soient mort-nés ou vivants.

Données disponibles pour 70 gestations (2 gestations traitées de l'étude n'étaient pas encore à terme lors de la collecte des données).

2. Traitements de l'insuffisance lutéale

Pour quatre gestations traitées, les éleveurs ne se souviennent plus de la spécialité utilisée. Pour les 46 dont la spécialité est connue, tous les traitements sont à base de progestérone micronisée. Plusieurs marques sont représentées : Utrogestan®(n=37), son générique Progestan® (Laboratoire Besins International, Montrouge, France)(n=6) et Progestérone (Laboratoire Biogaran, Colombes, France)(n=2) en France ainsi que Progebel® (laboratoire EFFIK Benelux, Anderlecht, Belgique)(n=1) vendu en Belgique.

a) Posologie utilisée et période de traitement

i. *Posologies utilisées*

On s'intéresse à la quantité de progestérone administrée à chaque chienne en début de supplémentation en fonction de son poids.

On constate qu'en règle générale, la prescription en début de supplémentation est (Figure 11):

- en dessous de 30kg, une chienne reçoit 300mg par jour,
- entre 30 et 60kg, elle reçoit 600mg par jour,
- au-delà de 60kg, elle reçoit 900mg par jour.

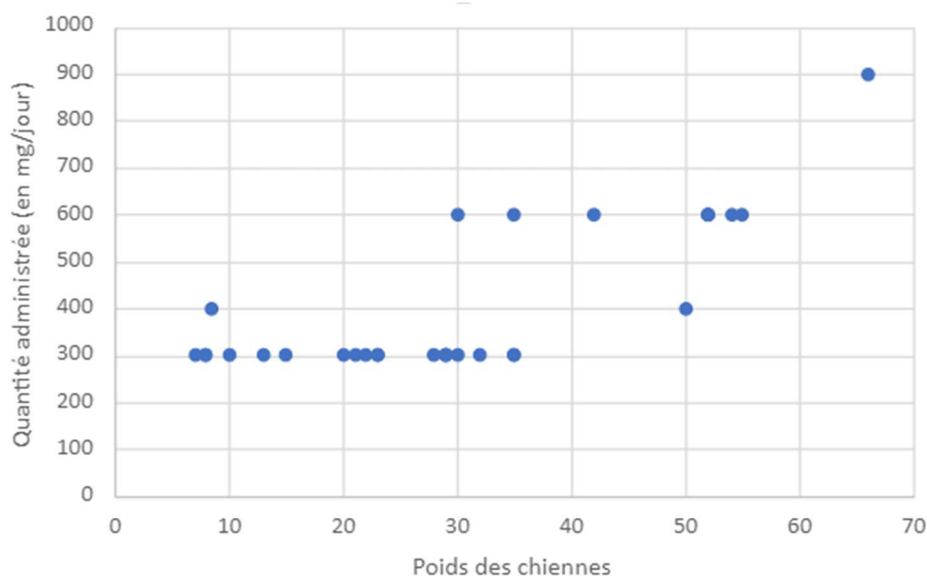


Figure 11 : Dose quotidienne de progestérone administrée en première intention en fonction du poids des chiennes. On considère la prescription de début de supplémentation, elle peut augmenter ensuite. Aucune chienne n'a eu une posologie réduite au cours du traitement.

Données sur la posologie prescrite disponibles pour 30 chiennes. Les poids des chiennes sont basés sur le poids moyen des chiennes de la race si l'éleveur n'a pas renseigné le poids exact de sa chienne. Chaque chienne est représentée par un point.

Comme les gammes de poids sont très larges, la dose rapportée au poids est très variable avec une moyenne de $17 \pm 11 \text{ mg/kg/jour}$ et l'administration maximale est atteinte pour une chienne Berger américain miniature qui recevait 47 mg/kg/jour de progestérone durant sa gestation.

Dans 20 % des cas (10/30), le traitement en progestérone a dû être augmenté après le début de supplémentation. En général, le vétérinaire commence par augmenter le nombre de prises par jour : de trois fois à quatre fois par jour, augmentant la dose quotidienne en progestérone de 33%. Si les valeurs de progestéronémie sont encore basses, le nombre de comprimés par prise a été augmenté (200mg au lieu de 100mg précédemment ou 300mg au lieu de 200mg) pour 3 chiennes sur les 30.

ii. Date du début de traitement

En moyenne la supplémentation a été initiée $35,6 \pm 11,4$ jours après l'ovulation. Certaines gestations ont été supplémentées très précocement (avant 20 jours) tandis que d'autres suppléments n'ont été mis en place qu'en fin de gestation (Figure 12).

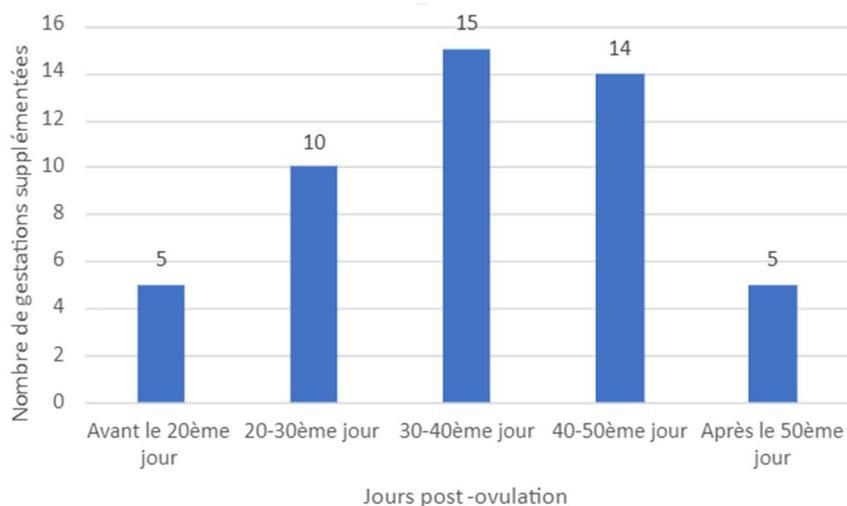


Figure 12 : Jour d'initiation de la supplémentation en progestérone
On utilise le nombre de jours post-ovulation écoulés avant le début de la supplémentation comme repère. Les nombres au-dessus des barres sont les effectifs par catégorie. Données disponibles pour 49 chiennes.

iii. Valeurs de progestéronémie en début de traitement

La progestéronémie mesurée le jour de la mise en place du traitement de supplémentation est généralement supérieure à la borne inférieure de la norme biologique décrite par Becher et al (2010) (Figure 13). Les critères de variation brutale ne sont pas représentés sur ce graphique.

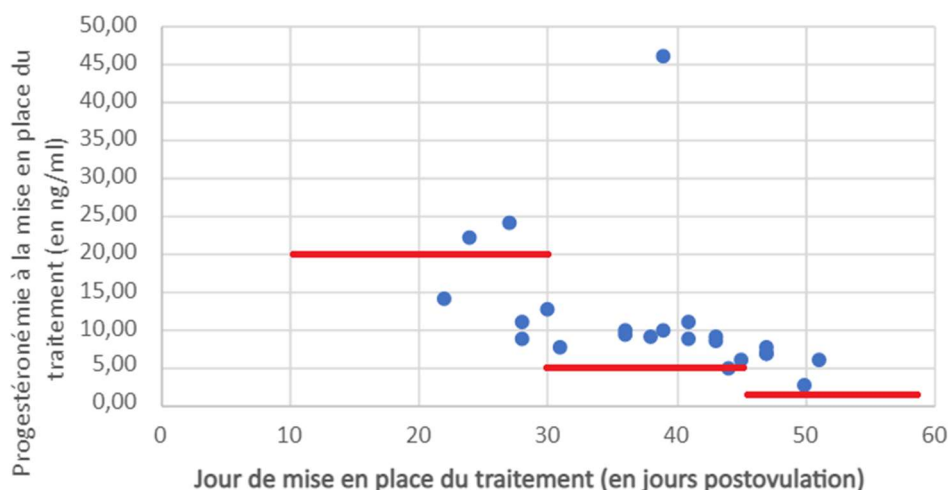


Figure 13 : Progestéronémie le premier jour de traitement en fonction du nombre de jours post-ovulation auquel il est mis en place.
On utilise le nombre de jours post-ovulation écoulés avant le début de la supplémentation comme repère. Chaque point représente une chienne. Les lignes rouges correspondent aux limites inférieures de progestéronémie normale en fonction du stade de gestation selon Becher et al (2010). Données disponibles pour 22 chiennes.

En moyenne, la progestéronémie au moment de la mise en place du traitement est $11,8 \pm 7,8$ ng/ml (Figure 14).

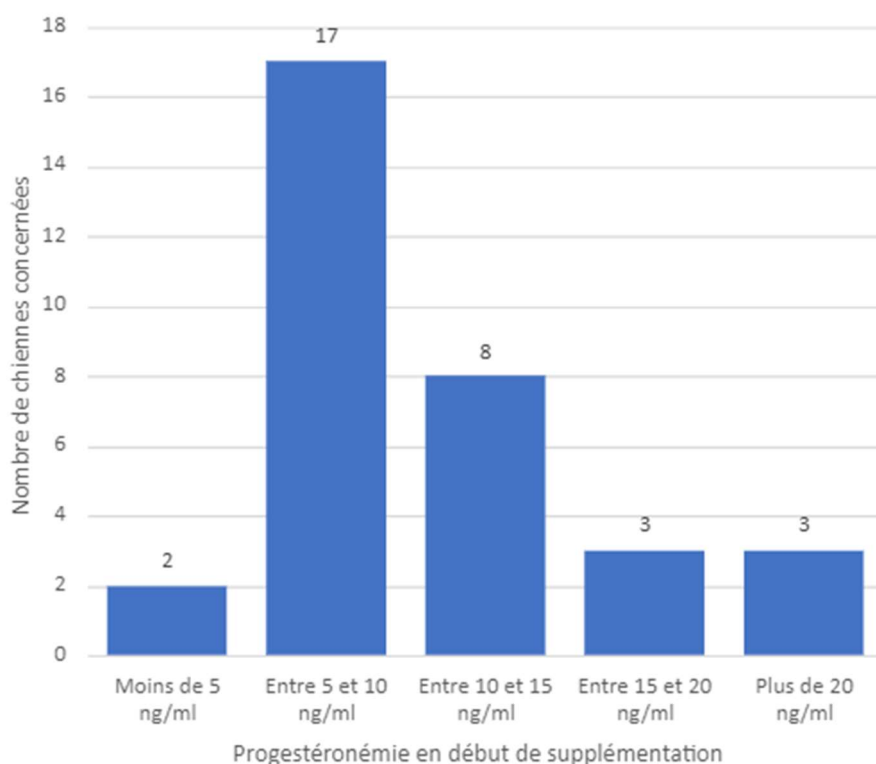


Figure 14 : Progestéronémie au moment de la mise en place du traitement
Les nombres au-dessus des barres sont les effectifs par catégorie.
Données disponibles pour 33 chiennes.

On observe que dans la plupart des cas le traitement est initié entre 5 et 10 ng/ml quand la progestéronémie commence à baisser dangereusement. Il est rare d'attendre que la chienne soit à moins de 5ng/ml pour supplémenter pour ne pas risquer de perdre la portée.

On constate que des valeurs de progestéronémie hautes sont aussi présentes : en effet, une vitesse de chute importante (même avec des valeurs encore hautes) peut inciter le vétérinaire à commencer le traitement par peur que la chute continue de manière identique ce qui serait difficile à anticiper même avec des suivis réguliers. Dans cette étude, si on isole les 14 gestations dans lesquelles une supplémentation a été mise en place alors la progestéronémie était supérieure à 10ng/ml, on constate que la chute de progestéronémie était toujours au minimum de 30% sur les sept jours précédents.

iv. *Date de d'arrêt du traitement*

En moyenne, le traitement de supplémentation est suspendu $57,9 \pm 1,7$ jours après l'ovulation, entre 54 et 61 jours (Figure 115).

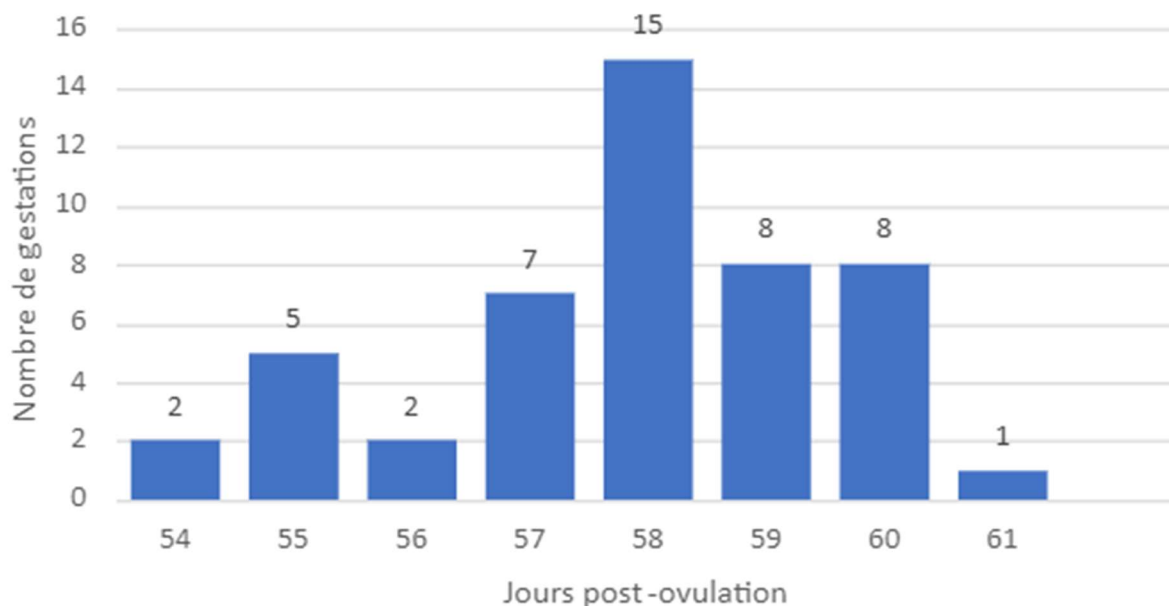


Figure 15 : Moment d'interruption du traitement de supplémentation
Moment évalué par le nombre de jours post-ovulation auquel l'éleveur arrête de supplémenter sa chienne.
Les nombres au-dessus des barres sont les effectifs par catégorie.
Données disponibles pour 48 gestations.

L'interruption du traitement se situe pour 31% des chiennes au 58^{ème} jour post-ovulation. Parfois il peut être prolongé quelques jours de plus si la chienne a des valeurs de progestérone si basse que le vétérinaire a peur d'une mise bas trop précoce avant le 61^{ème} jour post-ovulation, jour à partir duquel les chiots sont viables. On n'observe d'ailleurs aucun cas dans lequel la supplémentation irait au-delà.

Les chiennes ont mis-bas pour la plupart d'entre elles (67% soit 24/35) entre 3 et 5 jours après l'arrêt du traitement (Figure 16). Cela correspond aux recommandations générales d'arrêt du traitement au 58^{ème} jour, les chiots sont viables à partir du 61^{ème} jour post-ovulation et la moyenne de la durée de gestation se situe autour de 63 jours. Les valeurs ne faisant pas partie de cet intervalle correspondent aux traitements arrêtés plus tôt ou tard, identifiables également sur la Figure 15.

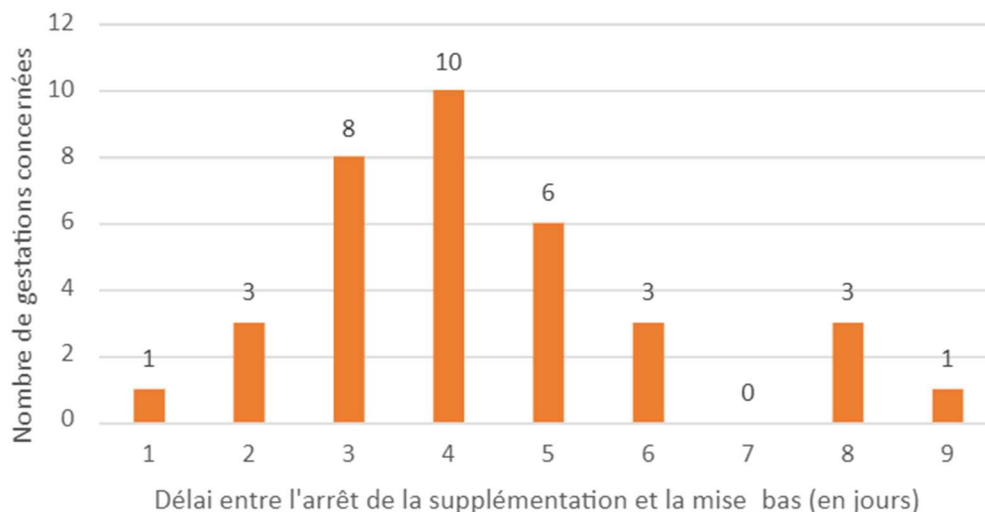


Figure 16 : Délai entre l'arrêt du traitement de supplémentation et la mise-bas
 Les nombres au-dessus des barres sont les effectifs par catégorie.
 Données disponibles pour 35 gestations.

Les suppléments interrompus plus tôt peuvent correspondre à des chiennes pour qui la dernière mesure de progestéronémie, réalisée environ une semaine avant la mise-bas, était correcte.

b) Evaluation de l'efficacité du traitement par suivi de la progestéronémie après la mise en place du traitement

i. *Vitesse d'évolution de la progestéronémie après le début du traitement*

Dans les jours qui suivent le début du traitement, la progestéronémie augmente en moyenne de $2,1 \pm 4,3$ ng/ml/jour avec une forte variabilité (Figure 17). Le calcul est effectué entre le jour de mise en place de la supplémentation et le dosage suivant réalisé, l'intervalle de temps entre les deux dosages est donc différent pour chaque chienne (minimum = 1 jour ; maximum = 7 jours). Une valeur négative correspond à une baisse de la progestéronémie entre le jour de mise en place du traitement et le dosage suivant.

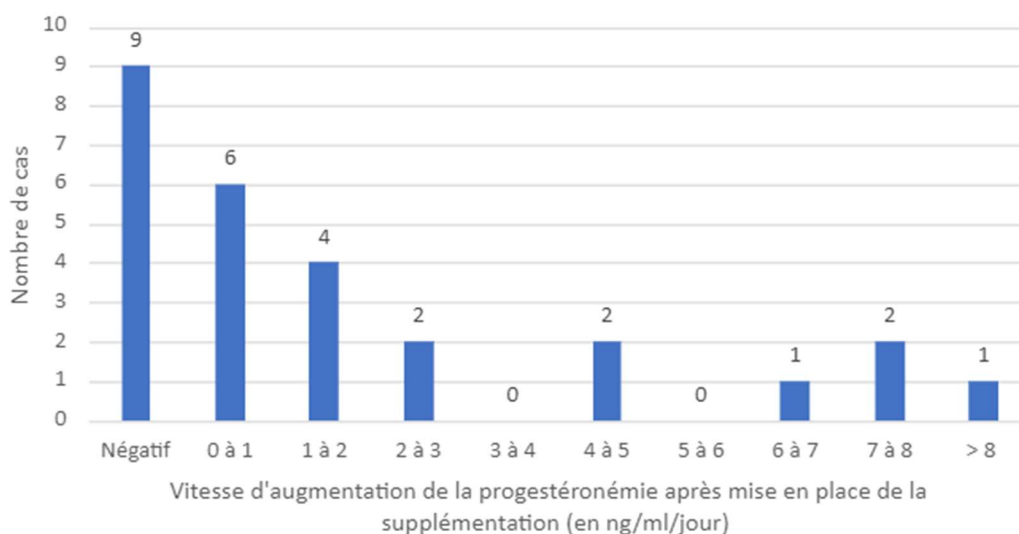


Figure 17 : Vitesse d'augmentation de la progestéronémie en début de supplémentation
 Les nombres au-dessus des barres sont les effectifs par catégorie. Données disponibles pour 27 chiennes.

Pour la mise en place d'une supplémentation comparable, on observe que l'évolution de la progestéronémie est extrêmement variable. Chez certaines chiennes elle est très efficace et la progestéronémie augmente sensiblement (plus de 5ng/ml/jour) mais dans la plupart des cas l'augmentation est modérée. Dans 30% des cas (9 sur 27), la concentration en progestérone sanguine continue à diminuer dans les jours qui suivent le début de supplémentation, indiquant que la supplémentation doit être augmentée.

Si l'on s'intéresse à la variation de la progestéronémie entre le jour de mise en place du traitement et le dosage suivant en fonction du temps écoulé (Figure 18), on constate que l'évolution est extrêmement variable entre les chiennes. Les effets du traitement peuvent être visibles dès le premier jour écoulé mais chez de nombreuses chiennes, le dosage initial n'est pas suffisant pour faire augmenter la progestéronémie.

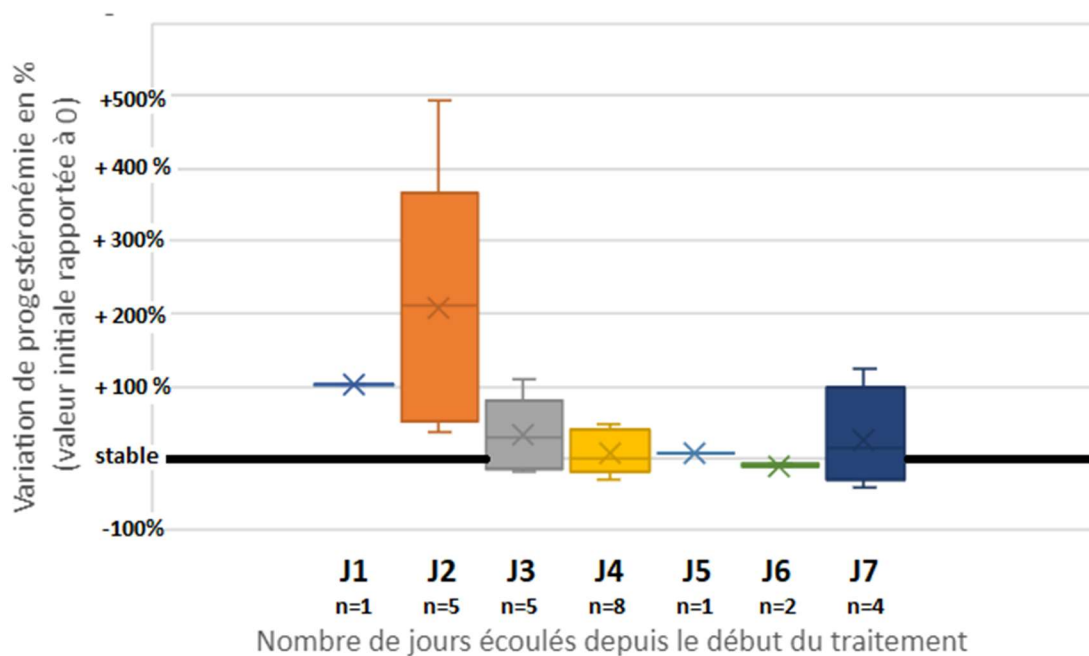
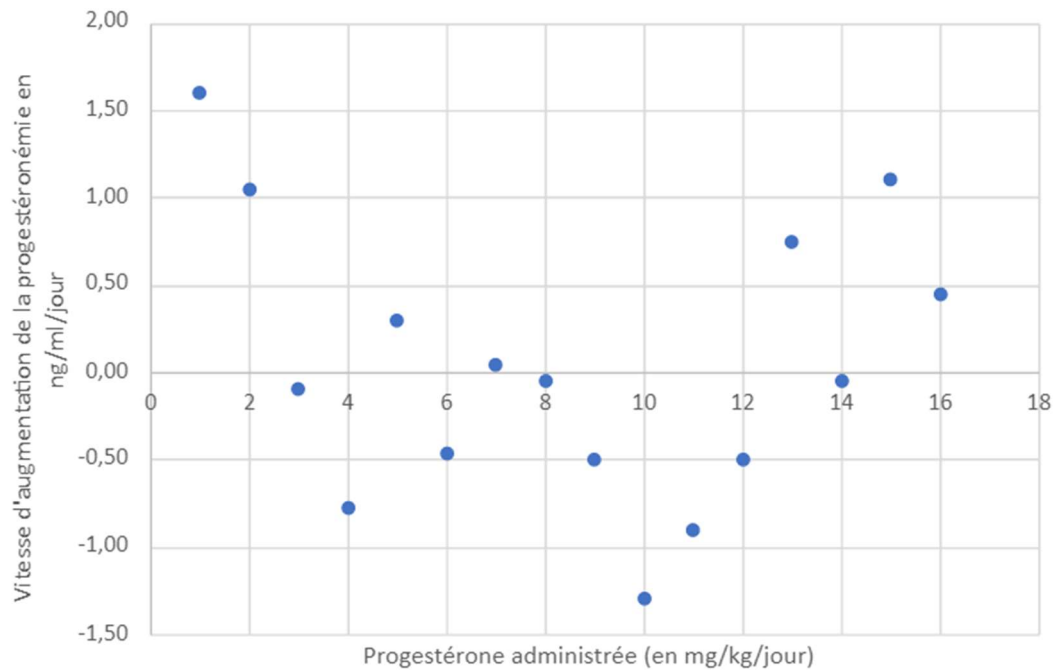


Figure 18 : Variation de la progestéronémie entre le premier jour du traitement et le dosage suivant en fonction du temps écoulé.

Données disponibles pour 26 mises-bas.

Les box-plots représentent les premiers et derniers déciles, premiers et troisièmes quartiles, moyennes (représentées par une croix) et médianes (représentées par une ligne centrale).

Comme les variations de poids des chiennes recevant la même dose sont très grandes, la dose a été rapportée au poids et présentée en parallèle de la vitesse d'augmentation de la progestéronémie après le début du traitement (Figure 19).



*Figure 19 : Vitesse d'augmentation de la progestéronémie en fonction de la dose prescrite rapportée au poids, Observation en début de traitement
Données disponibles pour 23 gestations.*

Ces deux paramètres ne sont pas corrélés montrant qu'on ne peut pas anticiper avec certitude l'effet d'une certaine administration de progestérone micronisée sur la progestéronémie ($r^2=0,18$).

ii. Profils de progestéronémie durant la gestation en fonction de la dose administrée

On s'intéresse à la courbe de progestéronémie après mise en place du traitement de supplémentation (Figure 20). On constate que dans seulement deux cas sur les neuf représentés, l'augmentation de progestéronémie est nette dès la première supplémentation (jour 1 sur la figure 18) : gestations C et H. Pour toutes les autres, elle est négligeable voire la progestéronémie diminue, motivant l'augmentation de dose administrée.

Après une augmentation de posologie (chaque carré noir), la courbe de progestéronémie présente systématiquement une rupture de courbe : parfois une réelle augmentation des valeurs de progestéronémie (jour 6 de la gestation B) mais le plus souvent une réduction de la vitesse de chute (jour 14 de la gestation F). Cela reste tout de même intéressant dans le maintien de la gestation car on conserve des valeurs de progestéronémie suffisantes plus longtemps.

Dans certains cas, la chienne a nécessité deux épisodes d'augmentation de doses pour récupérer une évolution croissante (jours 9 et 14 pour la gestation D).

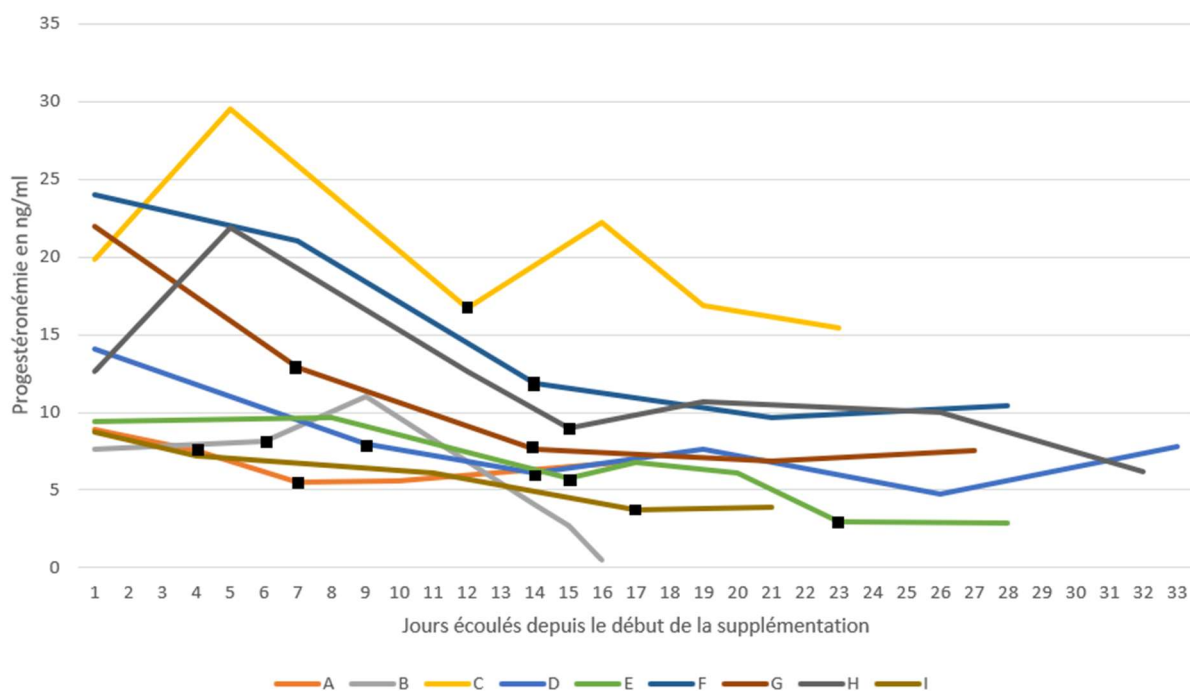


Figure 20 : Profils de progestéronémie en fonction du temps écoulé depuis la mise en place de la supplémentation. Seulement les neuf chiennes qui ont reçu plusieurs doses différentes durant la même gestation sont incluses. Le jour 1 représente le premier jour de supplémentation de chaque chienne. Chaque gestation est représentée par une couleur (et une lettre) et chaque carré noir représente une augmentation la dose.

c) Les traitements de supplémentation dans la vie des chiennes reproductrices

i. *Age des chiennes lors de la première supplémentation*

L'âge des chiennes lors la première mise-bas supplémenteé est en moyenne $3,9 \pm 1,5$ ans (Figure 21). La grande majorité des chiennes (33/40) a entre 2 et 6 ans, ce qui est logique si l'on considère que cet intervalle correspond à la période optimale pour une mise à la reproduction (Johnson, 2008a).

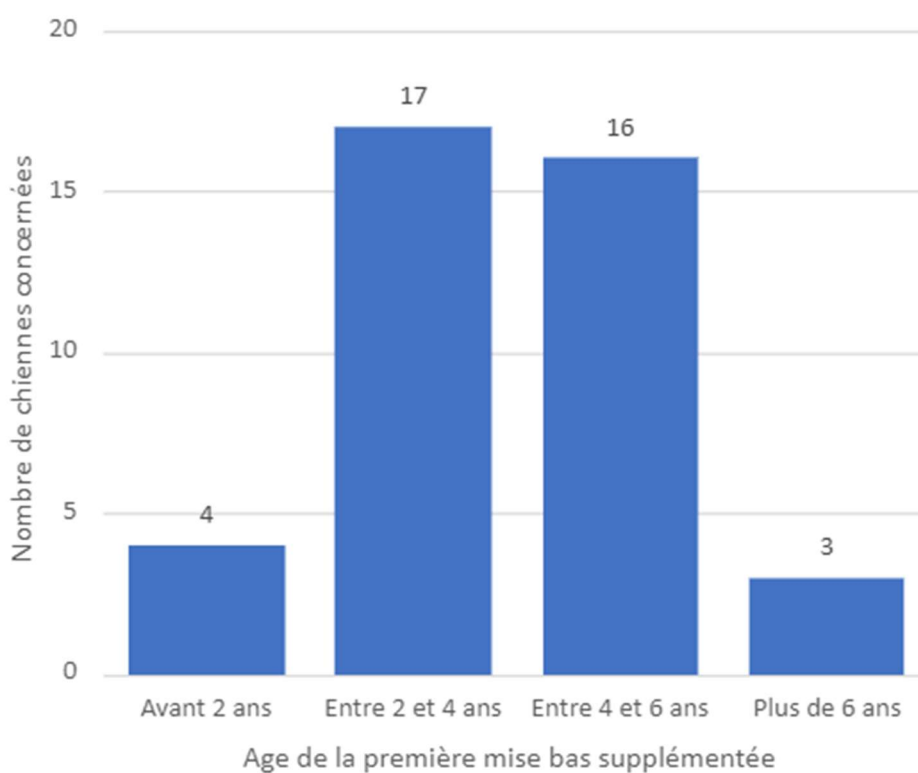


Figure 21 : Age des chiennes au moment de leur première mise-bas supplémenteé

Les nombres au-dessus des barres sont les effectifs par catégorie.

Données disponibles pour 40 chiennes du groupe traité.

ii. Rang de la première supplémentation

On identifie comme première gestation traitée la première mise à la reproduction réussie de la chienne, avec mise-bas à terme. En moyenne, la première gestation supplémentée se trouve au rang $1,38 \pm 0,71$ (Figure 22).

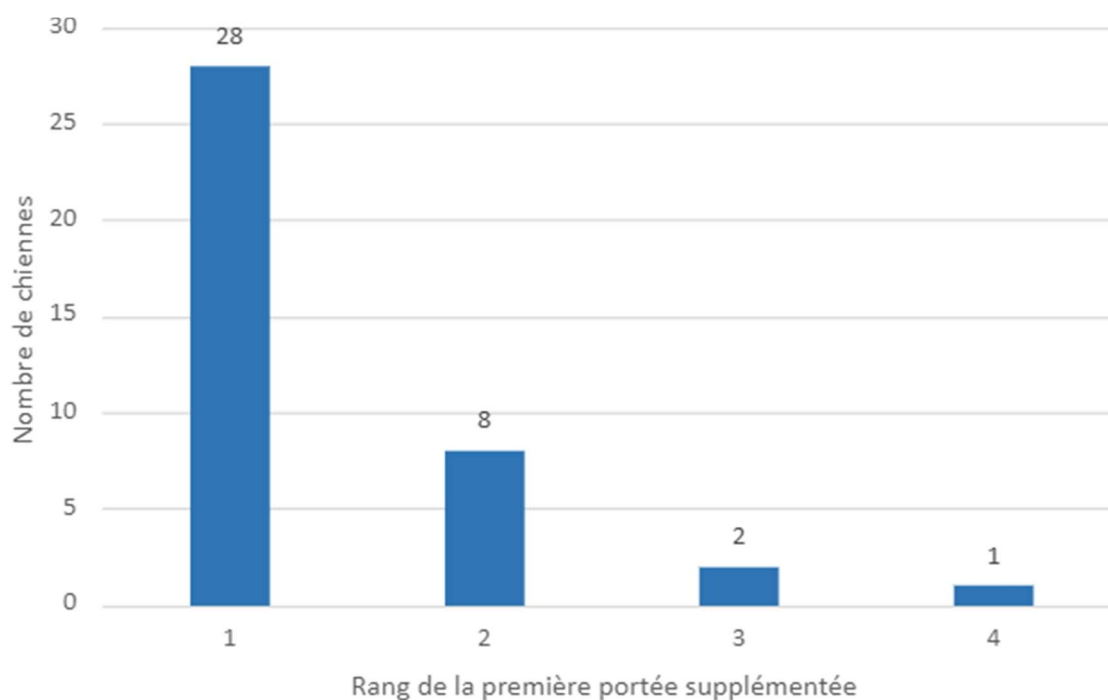


Figure 22 : Rang de la première portée supplémentée pour les chiennes traitées au moins une fois dans leur carrière reproductrice

Les nombres au-dessus des barres sont les effectifs par catégorie.

Données disponibles pour 39 chiennes supplémentées au moins une fois dans leur vie.

On observe qu'une écrasante majorité des chiennes (72%) de cette étude a été supplémentée durant sa première gestation. Dans de nombreux cas, l'éleveur a pu mettre la chienne à la reproduction avant cette date et la gestation a échoué très précocement (et ne pas être observée) ou plus tardivement (mais n'est pas prise en compte dans notre étude). Cependant on constate que toutes les chiennes ne sont pas dans ce cas, 11/39 chiennes ont déjà reproduit au moins une fois sans que la gestation n'ait nécessité de supplémentation.

iii. Nombre de gestations après une première supplémentation

Dans notre étude, parmi les 40 chiennes traitées au moins une fois dans leur vie, seulement 11 chiennes ont eu au moins une nouvelle gestation après la première gestation traitée, soit moins d'un tiers d'entre elles.

Cela peut signifier que l'éleveur ne souhaite pas la remettre à la reproduction (surveillance vétérinaire régulière onéreuse, observance du traitement difficile, peur de l'héritabilité ...) ou que la chienne est restée infertile lors des mises à la reproduction ultérieures.

Elle peut également avoir présenté sa première insuffisance lutéale tardivement et donc ne plus être en âge de reproduire ensuite.

Il faut également considérer que les éleveurs sont d'autant plus motivés pour répondre à notre questionnaire qu'ils ont été confrontés récemment au problème d'insuffisance lutéale : si la chienne est en début de carrière reproductrice, il est normal d'observer une seule gestation menée à terme, qu'elle ait nécessité une supplémentation ou non. Cependant ce biais reste probablement restreint car 28 des 40 chiennes traitées au moins une fois sont nées après janvier 2018, elles sont donc en âge d'avoir eu plusieurs gestations avant ce jour.

iv. Gestation non supplémentée après une première supplémentation

Il est légitime de se demander si après une ou plusieurs supplémentations, certaines chiennes peuvent mener à terme au moins une gestation sans supplémentation.

Parmi les 11 chiennes ayant de nouveau reproduit après le diagnostic d'insuffisance lutéale, seulement 3 d'entre elles (représentées en orange sur la Figure 23) ont mené à bien au moins une gestation qui n'ait pas nécessité de supplémentation. Il est donc fréquent qu'une chienne ayant présenté une insuffisance lutéale dans sa vie en présente de nouveau par la suite, nécessitant un suivi vétérinaire régulier de ces gestations.

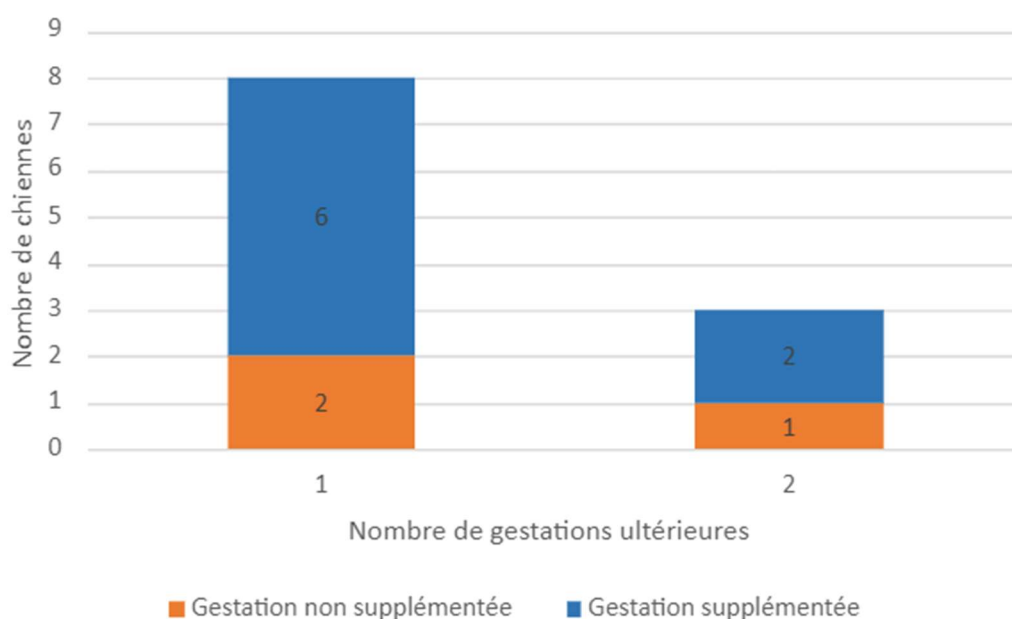
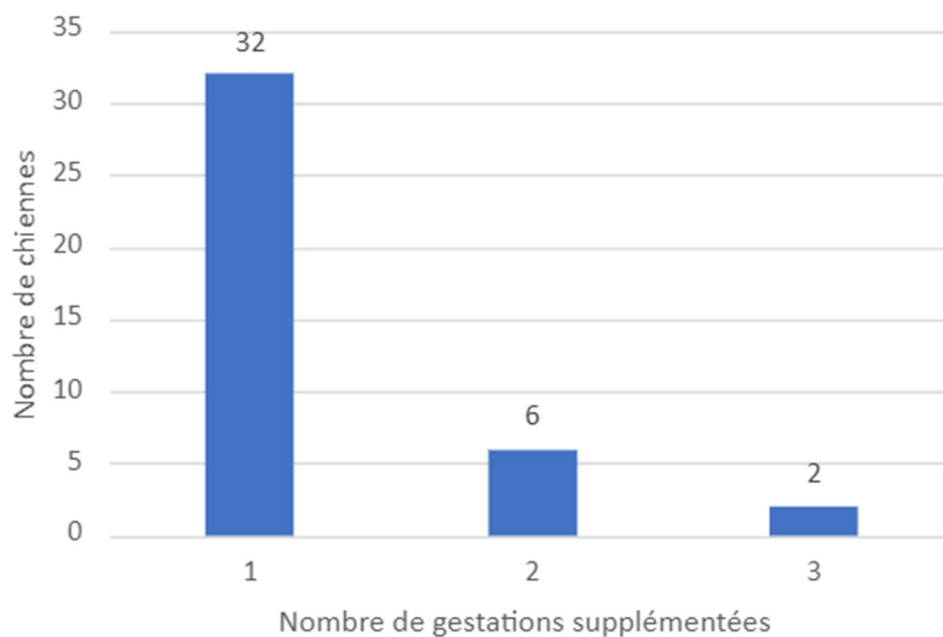


Figure 23 : Nombre de gestations postérieures à une première gestation supplémentée
Les nombres indiqués correspondent au nombre de chiennes se trouvant dans chaque catégorie.
Onze chiennes concernées.

v. *Nombre de gestations supplémentées au total par chienne*

En sachant que la plupart des chiennes supplémentées au moins une fois nécessitent un traitement durant les gestations ultérieures, il est intéressant de regarder s'il est fréquent que les chiennes soient supplémentées sur plusieurs gestations dans leur vie de reproductrice.

Le nombre moyen de gestations supplémentées dans la vie d'une chienne est de $1,25 \pm 0,54$ (Figure 24).



*Figure 24 : Nombre total de gestations supplémentées dans la vie d'une reproductrice
Les nombres au-dessus des barres sont les effectifs par catégorie.
Données disponibles pour 40 chiennes supplémentées au moins une fois dans leur vie.*

Une très grande majorité de chiennes est supplémentée une seule fois dans sa vie (80% soit 32/40). Cela rejoint le fait qu'en connaissant la fréquente nécessité de supplémenter les chiennes sur les gestations ultérieures après un premier traitement, il est relativement rare de les faire reproduire ensuite.

3. Conséquences potentielles des traitements

a) Déroulement de la mise-bas

En ce qui concerne le mode de délivrance, 25% des gestations témoins se sont terminées par une césarienne contre 62,5% pour les gestations supplémentées. Dans cette étude, il existe une augmentation significative de la proportion de mise-bas par césarienne dans le groupe traité comparativement au groupe témoin ($p=0,04$).

Il est intéressant de se demander si la présence dans le groupe traité de chiennes présentant intrinsèquement des risques individuels augmentés de dystocie pourrait biaiser ces résultats. Pour tenter d'écartier ce biais, il est possible pour les chiennes faisant partie des deux groupes à la fois de comparer si la probabilité de mise-bas par césarienne est différente pendant les gestations traitées et à l'issue de leurs gestations non supplémentées. La proportion de mises-bas par césarienne est de 7/10 gestations traitées contre 2/10 gestations témoins, il semble donc que la mise en place d'un traitement de supplémentation soit corrélée au mode de mise-bas cependant le test de Student réalisé montre que la différence est non significative pour cet échantillon ($p=0,113$). Il est difficile de tirer une conclusion claire de ce résultat car cet échantillon est très réduit et ne comporte que 10 chiennes.

En sachant qu'en théorie la progestérone doit être arrêtée relativement tôt pour ne pas inhiber le déclenchement de la mise-bas, il est intéressant de regarder s'il existe une corrélation entre la proportion de mises-bas par césarienne et la date de fin de traitement (Figure 25).

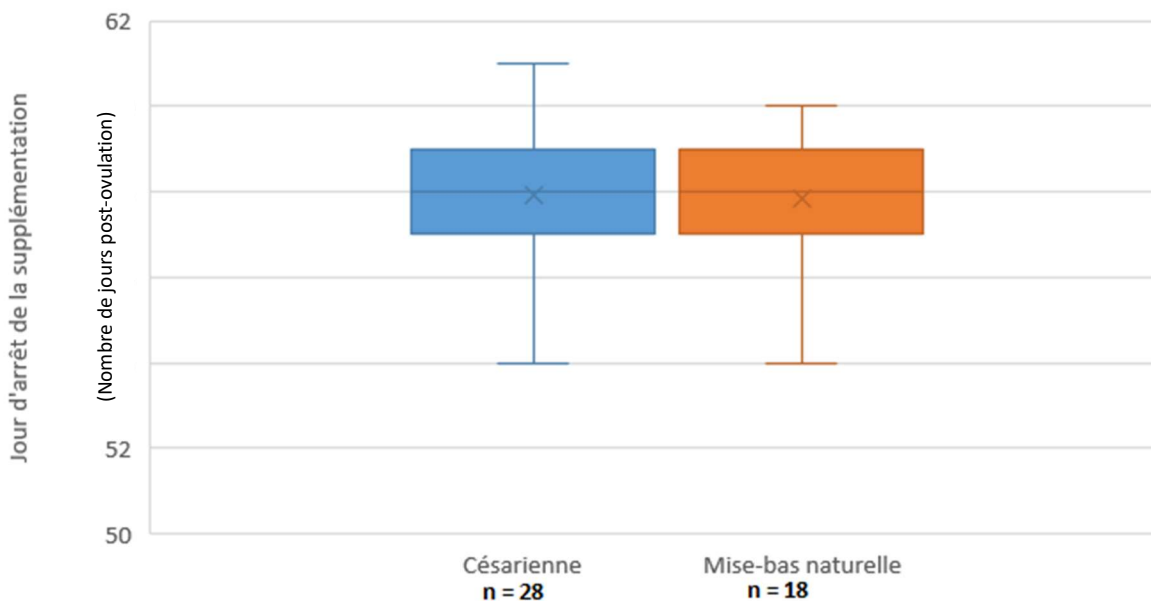


Figure 25 : Jour d'arrêt du traitement pour les portées nées par césarienne et par mise-bas naturelle. Données disponibles pour 46 mises-bas. Les box-plots représentent les premiers et derniers déciles, premiers et troisièmes quartiles, moyennes (représentées par une croix) et médianes (représentées par une ligne centrale).

Il n'y a pas de différence significative du moment d'interruption (en jours post-ovulation) ($p=0.81$), cela signifie qu'une interruption trop tardive du traitement de supplémentation n'est vraisemblablement pas à l'origine d'une augmentation de la probabilité de mise-bas par césarienne dans notre étude.

b) Mise en place de la lactation

De manière analogue au déclenchement de la mise-bas, la lactation se déclenche lors de la chute de progestérone précédant la mise-bas (Romagnoli et Concannon, 2003), il est donc intéressant de regarder si la supplémentation fait augmenter ou non les risques d'observer une lactation insuffisante et pour l'éleveur la nécessité nourrir les chiots au biberon, tâche très chronophage.

D'après les déclarations des éleveurs, 77 % des lactations ont été jugées insuffisantes suite aux gestations supplémentées contre 85 % à l'issue de gestations non supplémentées. La différence dans la mise en place de la lactation est non significative entre le groupe de gestations traitées et le groupe témoin ($p=0.66$).

Le moment d'interruption du traitement n'a pas de relation avec la mise en place de la lactation ($p=0.88$) (Figure 26). On peut remarquer que parmi les gestations à lactation insuffisante, la quasi intégralité des chiennes a été traitée au moins 57 jours mais il n'est pas possible d'en déduire de conclusion en sachant que le groupe de gestations à lactation insuffisante est extrêmement réduit (effectif de 8 mises-bas).

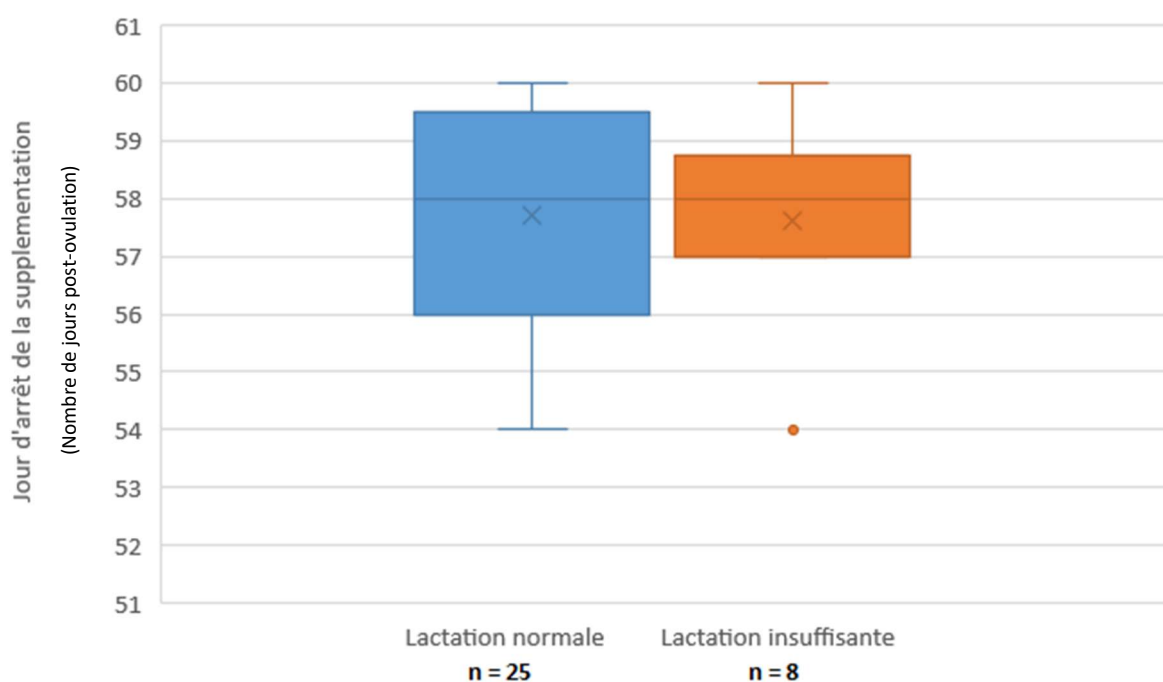


Figure 26 : Jour d'interruption du traitement en fonction de la qualité de la lactation
Données disponibles pour 33 mises-bas. Les box-plots représentent les premiers et derniers déciles, premiers et troisièmes quartiles, moyennes (représentées par une croix) et médianes (représentées par une ligne centrale).

c) Appareil reproducteur des chiots, cryptorchidie chez les chiots mâles

La proportion de chiots cryptorchides dans le groupe traité (17 % soit 21/123 chiots mâles issus de 47 portées) n'est pas significativement différent de celles observées au cours des gestations témoins (7 % soit 4/56 chiots mâles issus de 21 portées) ($p=0,21$). La supplémentation durant la gestation ne fait donc pas augmenter statistiquement la proportion de chiots présentant un retard de descente testiculaire.

Les éleveurs participant à l'étude devaient noter si les chiots présentant un retard testiculaire étaient des cryptorchides unilatéraux ou bilatéraux (Tableau 3).

Tableau 3 : Nombre de chiots mâles cryptorchides unilatéraux et bilatéraux à deux mois en fonction de la présence d'un traitement

	Effectif du groupe	Cryptorchidie unilatérale	Cryptorchidie bilatérale
Gestation traitée	123	17	4
Gestation témoin	56	4	0

On observe que les cryptorchides bilatéraux sont rares (4/25 chiots présentant un retard de descente testiculaire au total), les cryptorchides unilatéraux sont par contre assez communs dans les deux groupes.

Il est intéressant de se demander si les chiots présentant un retard testiculaire sont très dispersés parmi les portées ou issus d'un petit nombre de portées. Les 25 chiots cryptorchides appartiennent au total à 18 portées (Figure 27).

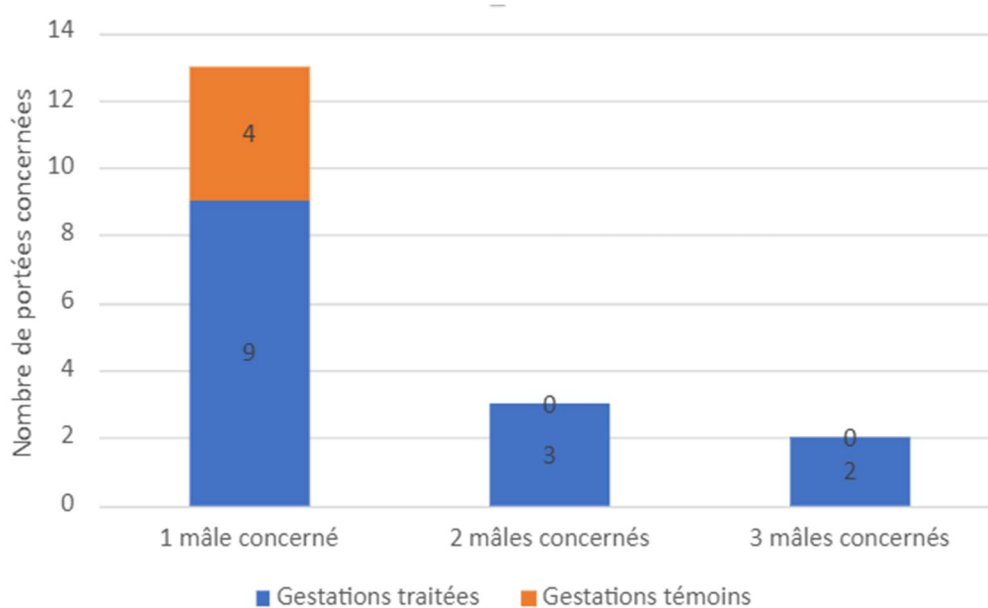


Figure 27 : Nombre de mâles cryptorchides dans une même portée en fonction de la présence d'un traitement durant la gestation

On ne considère que les portées comprenant au minimum un mâle cryptorchide, 15 portées sont donc incluses dans le graphe.

On observe dans la plupart des cas la présence d'un seul mâle cryptorchide dans une portée. Il est plutôt rare d'en avoir plusieurs mais cela arrive seulement dans le cas de gestations supplémentées dans notre étude. La question se pose alors de connaître les effectifs mâles dans ces portées pour savoir si cela concerne tous les chiots mâles d'une portée dans de nombreux cas ou non. On observe dans les résultats obtenus que cela n'est arrivé que deux fois (2/2 et 3/3 mâles concernés), dans des gestations supplémentées. On ne peut établir aucune conclusion généralisable de ce résultat au vu du très petit effectif considéré pour ces questions.

On ne se pose pas la question d'essayer de mettre en relation la posologie et la cryptorchidie puisqu'on sait déjà qu'il n'y a pas de lien direct entre présence/absence d'un traitement et cryptorchidie. Il est par contre possible d'évaluer le lien éventuel entre le moment de début de supplémentation et la cryptorchidie (Figure 28). En supposant que le traitement influence l'appareil reproducteur du chiot de la même manière que les progestagènes, un traitement précoce serait alors plus délétère car il affecterait l'organogenèse. On constate que mis à part les chiennes ayant été supplémentées après 50 jours de gestation, il y a pu y avoir des chiots mâles cryptorchides dans les portées quel que soit le moment du début de traitement, cela ne correspond pas au moment de l'organogenèse.

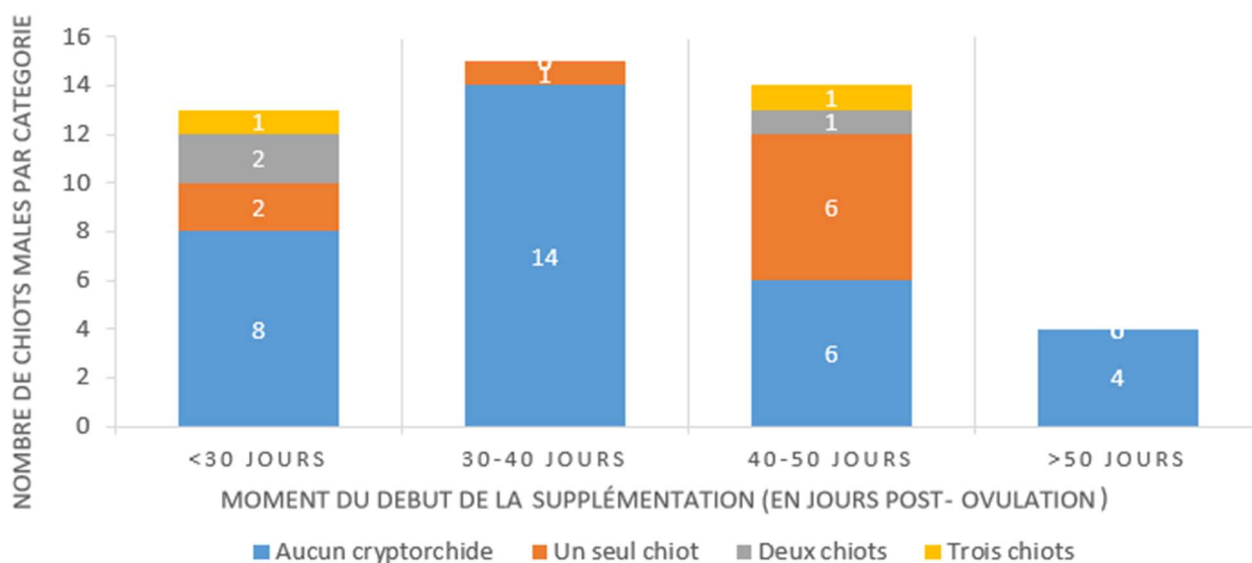


Figure 28 : Nombre de chiots mâles présentant un retard de descente testiculaire par portée en fonction du premier jour de début de traitement

Toutes les portées supplémentées avec au moins un chiot mâle vivant à deux mois sont représentées.

Données disponibles pour 46 portées au total.

Afin de réaliser une comparaison statistique, il est intéressant de regarder si les groupes de portées comportant au moins un chiot mâle cryptorchide ont une date de début de traitement différente statistiquement du groupe de portées n'en comportant pas (Figure 29). Il apparaît que la présence de chiots cryptorchides au sein d'une portée et le moment de début de la supplémentation par rapport au jour d'ovulation ne sont pas corrélées ($p=0,88$). Les effectifs sont très restreints cependant cela indique que pour notre échantillon, commencer la supplémentation d'une chienne qui présente un déficit en progestérone quel que soit le stade de gestation ne représente pas un risque supplémentaire de faire naître des chiots cryptorchides.

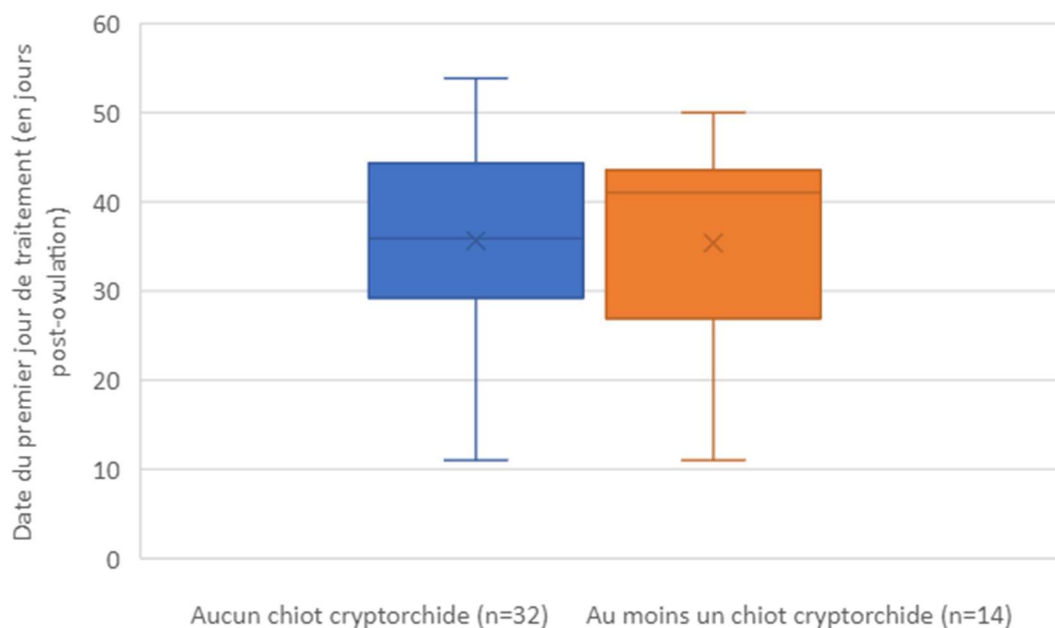


Figure 29 : Premier jour de début de traitement en fonction du nombre de chiots mâles présentant un retard de descente testiculaire dans la portée

Toutes les portées supplémentées avec au moins un chiot mâle vivant à deux mois sont représentées.

Données disponibles pour 46 portées au total. Les box-plots représentent les premiers et derniers déciles, premiers et troisièmes quartiles, moyennes (représentées par une croix) et médianes (représentées par une ligne centrale).

Finalement dans cette étude, la mise en place d'un traitement ne fait pas augmenter statistiquement les risques de présence de chiots cryptorchides à l'âge de vente minimum légal (huit semaines) et le moment de début de traitement n'a pas non plus d'influence sur ce critère.

C. Discussion

1. Avantages et limites du protocole

Pour rappel, les données ne sont pas issues d'un protocole expérimental mis en place pour répondre aux questions biologiques posées mais il s'agit d'une étude rétrospective sur des chiennes d'éleveurs différents suivis par des vétérinaires ayant également des pratiques différentes.

Dans le but d'étudier les traitements utilisés en France pour pallier à l'insuffisance lutéale et les anomalies qu'ils pourraient occasionner, il était nécessaire d'obtenir des informations sur un maximum de cas de chiennes traitées pour augmenter la fiabilité statistique des résultats. Etant donné les délais temporels entre le diagnostic de gestation positif, le diagnostic pathologique et enfin l'acquisition de la maturité sexuelle chez les chiots avec la mise en évidence potentielle d'une anomalie, il était impossible d'étudier de façon prospective les chiennes candidates sur une année (durée d'une thèse vétérinaire). La relative rareté de l'insuffisance lutéale rendait également ce type d'étude compliqué dans le recrutement des chiennes candidates. Des raisons éthiques et financières sont également à l'origine de l'aspect rétrospectif de cette étude.

Les propriétaires ont en grande partie rempli eux-mêmes le questionnaire, cela représente un réel gain de temps dans la saisie des données mais peut introduire des erreurs d'inattention en saisissant les dates notamment ou des inexactitudes par oubli, certaines mises-bas ayant eu lieu il y a plusieurs années. Ce mode de collecte de données introduit également un manque d'informations évident : pour plusieurs gestations les éleveurs et leurs vétérinaires ne disposent pas ou plus des données. De même, la régularité des contrôles est très variable et les vétérinaires qui suivent de près une chienne pendant sa gestation ne conservent pas nécessairement les résultats obtenus dans le dossier informatique de la chienne, l'information disparaît. Pour certaines gestations en cours au moment de la collecte des données, certaines informations n'étaient pas encore disponibles, dont le nombre de chiots vivants à deux mois et le statut de l'appareil reproducteur. Ce mode de collecte de données est à l'origine des effectifs extrêmement variables entre chaque graphique ou comparaison statistique en fonction des données disponibles.

Afin de réduire le biais lié à la différence interindividuelle, dans l'absolu, il aurait été idéal de n'avoir que des chiennes ayant été traitées durant certaines gestations et non traitées pendant d'autres, cependant cette situation n'est biologiquement pas représentative de la majorité des chiennes reproductrices comme nous l'avons montré. La comparaison entre des chiennes pouvant être différentes introduit un biais inexorable mais obligatoire étant donné le mode de collecte rétrospectif des données. Nous espérons qu'en introduisant des chiennes de même lignée dans le groupe témoin lorsque cela est possible, ce biais est réduit au maximum. De même la différence de taille entre les échantillons traités et témoins introduit nécessairement un biais mais il dépend des données et du temps dont disposait chaque participant à l'étude.

La réalisation d'une étude rétrospective sur des chiennes d'éleveurs différents et suivies par leurs vétérinaires traitants induit de grands biais automatiquement : le mode d'élevage (logement, alimentation, protocoles vaccinaux, hygiène, organisation ...) de chaque chienne ainsi que la précision dans le suivi de l'éleveur (protocole médical, régularité du suivi vétérinaire ...) sont mal connus. Les vétérinaires présentent aussi de fait un niveau d'expérience en interprétation de suivi de la reproduction et en imagerie différents. Par ailleurs, ils n'utilisent pas les mêmes analyseurs pour doser la progestéronémie. Par exemple, l'analyseur Catalyst One® (Idexx) que possèdent beaucoup de cliniques en France permet d'obtenir des valeurs très précises pour de faibles progestéronémies mais n'est pas adapté pour des suivis précis d'insuffisance lutéale car pour des valeurs hautes, il affiche systématiquement >20ng/ml. Entre les cliniques, les protocoles de supplémentation peuvent également être différents.

Un avantage de ce protocole est l'homogénéité des traitements qui se présentent tous sous la forme de comprimés de progestérone micronisée destinés à l'espèce humaine à administrer par voie orale de 100 et 200mg, seul le laboratoire qui les fabrique varie.

2. Chiennes concernées par l'insuffisance lutéale

a) Races et gabarits représentés

Le groupe de chiennes traitées est composé à 40% de chiennes de gabarit moyen (20-30 kg) et à 25% de chiennes géantes (>40kg), ces deux catégories de poids forment donc la majorité des chiennes incluses dans notre étude. Les chiennes de gabarit moyen sont très représentées, ce qui est à corrélérer au fait qu'un grand nombre de chiens détenus par les français appartient à cette catégorie. Le nombre de chiennes de gabarit moyen dans notre étude est donc probablement biaisé (Figure 28). Il apparaît dans la bibliographie que les races géantes sont particulièrement touchées par l'insuffisance lutéale (Mazereau, 2009 ; Hinderer *et al*, 2021), cela coïncide avec nos résultats.

Aucune chienne non LOF n'est incluse dans notre étude alors qu'il semble logique que des chiennes non confirmées puissent également être sujettes à l'insuffisance lutéale. Le réseau Neocare inclut principalement des éleveurs professionnels or ils possèdent en général des reproductrices confirmées donc ce mode de recrutement doit biaiser le taux d'inscription au Livre des Origines Français. De plus, le diagnostic puis la surveillance durant le traitement d'une insuffisance lutéale est chronophage et relativement onéreux donc un propriétaire amateur sera probablement peu enclin à s'investir autant pour réussir une mise à la reproduction avec sa chienne (d'autant plus si les chiots sont ensuite cédés et non vendus).

L'objectif de la Figure 30 est d'évaluer si l'insuffisance lutéale est plus présente dans certains groupes raciaux que d'autres. Comme toutes les chiennes de l'étude sont LOF, il est possible de comparer ces chiffres avec les naissances inscrites l'an dernier comme indicateur approximatif de la répartition actuelle des groupes raciaux dans la population canine française.

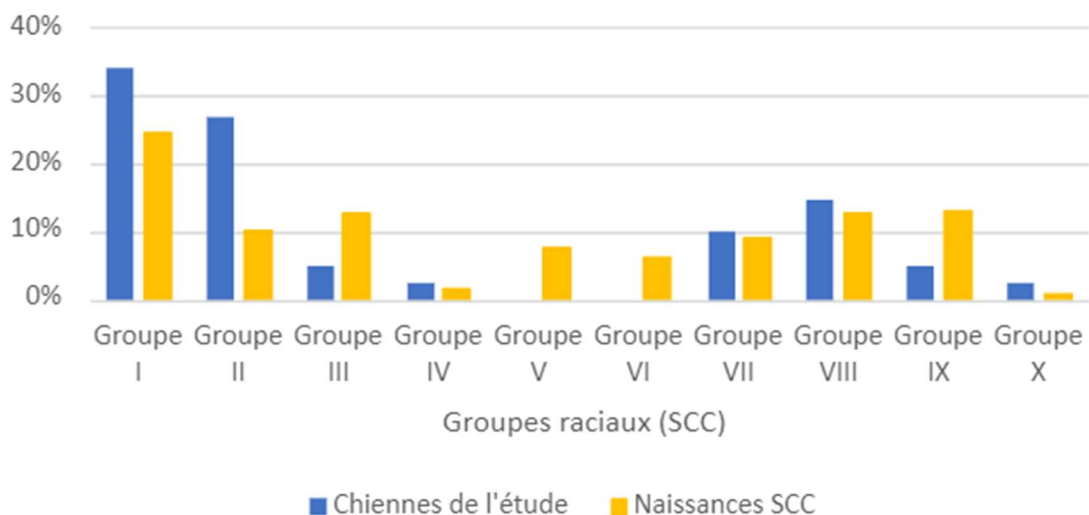


Figure 30 : Comparaison entre les groupes raciaux représentés dans l'étude et les inscriptions à la Société Centrale Canine (SCC) en France en 2021

Groupe I : Chiens de berger et de bouvier - Groupe II : Chiens de type pinscher et schnauzer - Molossoïdes - Chiens de montagne - Groupe III : Terriers - Groupe IV : Teckels - Groupe V : Chiens de type spitz et de type primitif- Groupe VI : Chiens courants - Groupe VII : Chiens d'arrêt - Groupe VIII : Chiens rapporteurs/leveurs de gibier – Chiens d'eau - Groupe IX : Chiens d'agrément et de compagnie - Groupe X : Lévrier

Source : Société Centrale Canine – Statistiques LOF 2021

Dans notre échantillon, les chiens de berger et de montagne sont très présents tandis que les terriers, chiens de chasse, chiens primitifs et d'agrément sont quasiment absents. Une hypothèse peut être la différence de gabarit entre ces deux groupes de chiens en sachant que les chiennes de grande taille sont plus fréquemment concernées que les petites (Mazereau, 2009 et Hinderer et al, 2021) par l'insuffisance lutéale mais ce n'est qu'une explication partielle car le mode de recrutement des chiennes influence probablement notre effectif de population.

De plus, le groupe d'éleveurs ayant été sensibilisés à cette enquête n'est peut-être pas représentatif des éleveurs canins français. De fait les races des chiennes du questionnaire ne sont pas forcément en proportion identique aux chiennes présentant une insuffisance lutéale en France. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène : dans les races fréquemment touchées par cette affection, les éleveurs sont sensibilisés à cette problématique et donc généralement plus impliqués dans les enquêtes à ce sujet car ils souhaitent faire progresser les connaissances dans ce domaine. Ils explorent probablement dans cette direction en cas d'échec reproductif également car ils connaissent ce trouble. Certains éleveurs ont gentiment accepté de partager mon questionnaire sur leurs propres réseaux d'éleveurs, il est probable que la proportion de représentation de certaines races augmente donc par ce biais, par amitié entre les éleveurs de races proches ou identiques. Il est aussi possible dans une moindre mesure que les clientèles des vétérinaires contactés soit influencée par le bouche à oreille entre éleveurs, potentiellement de races similaires.

b) Mesure de l'inter-œstrus

Il est fréquent d'observer dans la bibliographie une insuffisance lutéale chez les chiennes ayant un intervalle inter-œstrus très court et notamment inférieur à 4 mois (Günzel-Apel *et al*, 2006), cela peut être une motivation pour les éleveurs à surveiller la progestéronémie, à raison, dès la première mise à la reproduction car cela signifie que leurs corps jaunes ont tendance à régresser très rapidement (au minimum lors des cycles non-fécondés). Effectivement nous avons constaté que certaines chiennes de groupe ayant nécessité un traitement avaient un inter-œstrus très court mais elles ne constituent qu'un tiers de notre échantillon. La répartition des chiennes du groupe traité est plutôt conforme à l'ensemble de la population canine (Concannon, 2011).

Il nous est malheureusement impossible de comparer la distribution des intervalles inter-œstrus du groupe traité à celle du groupe témoin. En effet, le questionnaire demandait aux éleveurs de renseigner les dates de chaleurs des chiennes du groupe traité ; l'idéal étant que les gestations témoins concernent les mêmes chiennes, cette information n'était pas demandée une nouvelle fois (même dans le cas où la chienne était différente). Or, seulement 10 chiennes du groupe témoin n'apparaissent pas dans le groupe traité, si la question avait été posée, les résultats n'auraient probablement pas été statistiquement fiables.

3. Les traitements de supplémentation

a) Régularité du suivi vétérinaire

Le nombre de dosages de progestérone réalisés pour chaque chienne durant la phase lutéale est extrêmement variable : en moyenne $5,1 \pm 2,5$ dosages de progestérone (minimum : 1 ; maximum : 10) ont été réalisés entre la saillie et les 48 heures précédant la mise-bas. Le suivi vétérinaire individuel est donc très variable. Cela peut s'expliquer car dans de nombreux cas, le temps écoulé entre une mesure et la suivante dépend de la valeur mesurée la première fois. De même, en fonction du moment auquel le déficit est progestérone est identifié, la durée de gestation avant la mise-bas est variable, le nombre de mesures l'est donc aussi. Le coût des visites vétérinaires peut également être considéré : une échographie et un dosage de progestérone en suivi sont estimés entre 50 et 100 euros par visite pour l'éleveur.

A l'approche de la mise-bas, on observe également des gestions différentes en fonction des chiennes : en anticipant que la progestéronémie va diminuer progressivement durant la dernière semaine de gestation, un dosage de progestérone (réalisé autour du 58^{ème} jour) est supprimé dans certains cas. Cela induit un risque de ne pas s'apercevoir d'une chute brutale et d'un avortement tardif mais permet d'éviter une visite vétérinaire à quelques jours de la mise-bas, cette décision est alors discutée entre vétérinaire et éleveur.

b) Le choix du traitement

Les marques sont considérées comme équivalentes dans cette étude car les quatre ont la même présentation sous forme de capsule orale de 100mg ou 200mg, contiennent le même principe actif (progestérone micronisée) et sont prescrites de façon analogue par les vétérinaires. Elles sont achetées ensuite sur ordonnance dans une pharmacie par l'éleveur car elles ont uniquement une autorisation de mise sur le marché pour l'espèce humaine.

Les chiennes de notre étude ont bien été traitées contre l'insuffisance lutéale en suivant les recommandations (Thébault, 2006):

- un comprimé de 100mg trois fois par jour pour les chiennes de moins de 30kg,
- un comprimé de 200mg trois fois par jour pour les chiennes entre 30 et 60kg,
- un comprimé de 100mg et un de 200mg trois fois par jour pour les chiennes de plus de 60kg.

La dose administrée rapportée au poids est extrêmement variable car la progestérone n'existe qu'en comprimés de 100mg et 200mg non sécables, destinés à l'espèce humaine et des gabarits significativement plus importants. Il est conseillé d'administrer le traitement en trois prises par jour (Thébault, 2006) donc automatiquement une chienne de 5kg par exemple va recevoir au minimum 300mg par jour soit 60mg/kg/jour. Dans notre étude, la dose administrée rapportée au poids est donc très variable avec une moyenne de 17 ± 11 mg/kg/jour. L'administration maximale est atteinte pour une chienne Berger américain miniature qui recevait 47mg/kg/jour de progestérone durant sa gestation. Cela est beaucoup plus élevé dans ce cas que la dose recommandée en début de supplémentation : 10 mg/kg (Verstegen et al, 2008). Une grande souplesse dans l'adaptation du traitement sera possible seulement pour les chiennes de très grand gabarit pour qui une variation de 100mg administré est peu importante.

Les effets de la mise en place du traitement sont extrêmement variables en fonction des chiennes en terme d'effet, même pour une même dose administrée, mais dans l'ensemble ils permettent une amélioration de la situation : soit en faisant ré-augmenter la progestéronémie soit en ralentissant sa chute. Une augmentation de dose, parfois très importante, permet de retrouver une progestéronémie normale.

c) Date de début de traitement : valeur seuil ou variation

Dans cette étude, deux raisons principales conduisent le vétérinaire et l'éleveur à mettre en place un traitement de supplémentation : la progestérone se situe entre 5 et 10 ng/ml (à distance de la mise-bas) ou elle a chuté d'au moins 30% sur les sept derniers jours. Cela correspond aux recommandations de la littérature (Thébault, 2006).

Il est intéressant de se poser la question du seuil nécessaire de traitement : en dessous de 2ng/ml, la survie de la portée en cours est sérieusement menacée (Verstegen et al, 2008) et meurt si cette situation dure plus de 48 heures (Zedda et al, 2017). Si une telle mesure est observée avant le 60^{ème} jour post-gestation, la chienne doit absolument être supplémentée : si la mise-bas se déclenche, il est trop tôt pour que les chiots soient viables.

Comme la progestéronémie peut chuter très brutalement, il est rassurant de mettre en place le traitement de supplémentation avant d'atteindre des valeurs aussi basses : il est logique de compléter tout de suite une chienne dont la progestéronémie mesurée est en dessous de 5ng/ml et compréhensible de la traiter si elle se situe entre 5 et 10 ng/ml dans le cas où les dosages de progestérone plasmatique ne peuvent être réalisés très régulièrement même si cela ne correspond pas à la situation idéale : doser plusieurs fois par semaine (Root Kustritz, 2001).

Un bon compromis est donc de suivre de très près la portée par mesure biochimique et par échographie pour intervenir seulement lorsque c'est nécessaire. Dans un contexte de rationalisation des traitements vétérinaires, les seuils de progestéronémie en début de traitement ont diminué depuis quelques années grâce au rapprochement des mesures de progestéronémie dans le temps (Dr Emilie Rosset, CERREC, discussion personnelle). Cette évolution est également permise par la rapidité du réseau postal car les éleveurs ont la possibilité d'envoyer en moins de 24 heures un tube de sang prélevé chez leur vétérinaire en direction d'un centre de reproduction avec des analyseurs performants permettant un suivi précis et une adaptation rapide du traitement en fonction des résultats.

D'après nos résultats, le traitement peut être initié à n'importe quel moment de la gestation en fonction du moment où l'insuffisance lutéale se déclare ou du moment auquel le vétérinaire qui suit la chienne commence le dépistage. Cela n'aura pas d'influence particulière sur le déroulement de la mise-bas, la mise en place de la lactation ou le développement de l'appareil reproducteur des chiots.

d) Décider de traiter ou de ne pas traiter

Dans l'étude d'Hinderer *et al* (2021) qui suit la progestéronémie de chiennes durant leur gestation, les 56 chiennes ayant présenté des résultats inférieurs à la norme (<20 ng/ml dans la première moitié de la gestation et <5 ng/ml après) ont mené à terme leurs gestations (aucun avortement ou mise-bas précoce) sans supplémentation. Cela suggère que les gestations pourraient probablement être menées à terme dans la plupart des cas sans supplémentation en prenant le risque que la taille de la portée soit réduite par résorption embryonnaire ou avortement précoce voire que la chienne perde l'intégralité de la portée.

Pour les éleveurs, les traitements substitutifs sont assez contraignants par leur fréquence d'administration (3 à 4 prises par jour) et demandent une grande régularité mais ils sont facilement accessibles et peu chers donc il peut être plus facile pour eux de compléter assez tôt dans la gestation, d'autant plus que les dosages de progestérone répétés ont un coût. A titre d'exemple, pour un traitement initié au 30^{ème} jour post-ovulation et arrêté au 58^{ème} jour, à une dose de 10mg/kg/jour, le budget total du traitement se situe autour de 15 euros pour une chienne de 30kg et autour de 60 euros pour une chienne de 65 kg.

Certains éleveurs rencontrés durant cette étude ayant suivi médicalement et traité l'insuffisance lutéale de certaines de leurs reproductrices ont cependant décidé ensuite de pas mettre en place de traitement durant les gestations suivantes. Ils ont fait le choix de ne pas s'astreindre aux contraintes imposées par les administrations à intervalle de temps régulier et les multiples visites vétérinaires de suivi, même si les portées sont potentiellement plus petites.

e) Date d'arrêt du traitement

Selon les résultats de notre étude, la supplémentation est suspendue autour du 58^{ème} jour post-ovulation généralement, conformément à la bibliographie (Verstegen *et al*, 2008). Elle peut parfois être prolongée chez les chiennes présentant une très sévère insuffisance lutéale : si leur corps jaune a complètement régressé, la suppression du traitement peut faire sévèrement chuter la progestéronémie avant le 61^{ème} jour post-ovulation et ainsi provoquer l'expulsion de chiots mort-nés.

4. Conséquences peripartum et post-partum de la supplémentation en progestérone

a) Choix des paramètres étudiés chez les mères

Il était évident qu'il fallait poser des questions précises aux éleveurs concernant les potentiels effets du traitement sur la gestation car les effets des progestagènes décrits dans la littérature sont variés et plus ou moins répandus. Les deux critères connus de l'éleveur et dont le souvenir est conservé plusieurs années sont le déroulement de la mise-bas et de la lactation.

Au contraire, l'apparition de pathologies mammaires ou utérines par exemple est souvent ultérieure de plusieurs années et donc non reliées à une seule gestation, l'étude de ces paramètres nécessiterait un suivi sur plusieurs années. Il est possible de nous informer de ce genre d'information variée dans une rubrique « remarque » mais elles ne sont pas considérées comme un critère de comparaison.

Les critères binaires retenus correspondant à la mise-bas et la lactation sont donc : pour cette gestation, la mise-bas a-t-elle été réalisée par voie naturelle ou par césarienne ? La lactation a-t-elle été suffisante ?

La simplification en critère binaire ne permet pas de distinguer « césarienne indispensable par nécessité médicale » et « césarienne programmée » mais facilite l'exploitation des données. De même pour décrire la lactation seules deux réponses étaient proposées : suffisante/insuffisante, ce qui peut être restrictif en fonction de la période post-partum considérée.

i. Déroulement de la mise-bas

Dans cette étude, une différence significative du taux de mise-bas par césarienne entre la population traitée et la population témoin a été identifiée. Une raison supposée à l'origine de cette observation est la présence d'une progestéronémie trop importante en présence d'un traitement inhibant le déclenchement de la mise-bas et induisant une obligation d'intervenir chirurgicalement pour ne pas perdre les chiots. Cependant ce résultat est probablement biaisé par le fait que les gestations traitées sont suivies de près par un vétérinaire qui préfère parfois programmer une mise-bas pour éviter une situation d'urgence compliquée à gérer à la fois pour l'équipe soignante et pour l'éleveur.

Fréquemment, dans le doute où la supplémentation maintiendrait une progestéronémie élevée au moment du terme. Le vétérinaire réalise une injection d'aglépristone (antagoniste compétitif de la progestérone) au 60^{ème} jour post-ovulation et la césarienne est réalisée le lendemain (Levy *et al*, 2009).

La comparaison du mode de mise-bas chez les chiennes ayant été traitées pour une partie seulement de leurs gestations ne montrait d'ailleurs aucune différence significative entre les gestations traitées et témoins. Cependant l'échantillon est trop petit pour pouvoir généraliser cette conclusion.

De même, le moment d'arrêt du traitement dans le cadre d'une gestion classique de la gestation ne semble pas influencer le mode de mise-bas. Il est donc possible de l'arrêter au 58^{ème} jour post-ovulation ou plus tard si la chienne le nécessite sans augmenter nécessairement les risques de devoir recourir à une césarienne.

ii. Lactation

Lors d'une chute de progestérone, parfois même en dehors d'une gestation, la prolactine sérique augmente et déclenche ainsi la mise en place de la lactation et du comportement maternel car les deux hormones sont très interdépendantes (Cote, Ettinger et Feldman, 2017). Cela s'observe notamment lors des lactations de pseudo-gestation en fin de diœstrus chez la chienne non gestante. D'après les résultats obtenus dans cette étude, la présence d'un traitement de supplémentation à base de progestérone n'influence pas négativement la mise en place de la lactation et le jour d'arrêt de la supplémentation n'a pas d'effet. On peut donc en déduire que la supplémentation est correctement utilisée de façon générale, la progestéronémie des chiennes traitées à proximité de la mise-bas est compatible avec des valeurs biologiques normales.

b) Développement embryonnaire de l'appareil reproducteur des chiots

L'étude des modifications anatomiques des chiots issus des portées supplémentées en progestérone nécessite un moyen de détection facile et connu des éleveurs.

i. Difficulté de détection chez les chiots femelles

Chez les chiots femelles, dans les faits, les malformations sont très rarement visibles lors d'un examen clinique standard et elles peuvent généralement être identifiées seulement lors d'exams complémentaires particuliers. Ils sont réalisés exclusivement dans le cas où la chienne est mise à la reproduction, qu'elle présente une infertilité, que le propriétaire souhaite explorer et qu'il ne la réforme pas après un ou plusieurs échecs. Il est rare que toutes ces conditions soient réunies. Une malformation fait exception, la présence d'un clitoris péniforme chez une chienne est identifiable facilement mais souvent après sa vente car bien après deux mois.

En outre, la mise à la reproduction menant au diagnostic est réalisée après constat d'infertilité, la chienne est alors âgée de plus d'un an, le propriétaire ne peut alors faire le lien avec la gestation dont cette chienne est issue. Il n'est pas envisageable d'interroger les propriétaires sur ce motif car à moins d'être à la fois l'éleveur de la mère et le propriétaire de la fille concernée, l'acheteur d'un chiot ne sait pas que la gestation dont il est issu a été supplémentée. Il ne pourrait donc pas directement nous donner d'information sur le traitement utilisé par exemple.

Contacter le propriétaire d'un chiot quelques mois après son acquisition pour l'interroger n'est pas envisageable non plus car cela instaure le doute chez les propriétaires que de mauvaises décisions aient pu être prises durant la gestation et occasionner des anomalies sur leur animal alors même qu'il n'existe aucune preuve, ce qui placerait les éleveurs canins dans une position très délicate. Ils refuseraient d'ailleurs très probablement de participer à l'étude pour cette raison.

ii. *Choix du paramètre significatif d'un trouble du développement de l'appareil reproducteur*

L'anomalie de développement de l'appareil reproducteur la plus fréquente mais surtout la plus facilement dépistée est la cryptorchidie. Cette affection correspond à l'absence de descente d'un seul ou des deux testicules dans le scrotum et est considérée comme définitive à l'âge de six mois (Meyers-Wallen, 2012).

Il est important de choisir un critère avec une prévalence assez importante dans la population générale pour parvenir à les identifier, c'est le cas de la cryptorchidie qui touche entre 1.4 et 6,3% des chiens mâles en moyenne (Meyers-Wallen, 2012). De plus, il est facile pour un éleveur de connaître le nombre de chiots cryptorchides dans sa portée puisque la position des testicules est systématiquement vérifiée par les vétérinaires recevant les chiots lors de leur première consultation de médecine préventive. Une suspicion est établie à 6-8 semaines et la confirmation définitive de l'anomalie est possible à l'âge de six mois. Le délai étant court entre l'adoption du chiot et le diagnostic final, l'éleveur est plus susceptible d'avoir connaissance de cette information. De plus, les chiots cryptorchides à deux mois sont généralement destinés à une vie d'animal de compagnie et non de futur reproducteur car la cryptorchidie est un point de non-confirmation majeur pour les chiens inscrits au Livre des Origines Français, dans le doute où les testicules ne descendraient pas dans les mois suivant la vente du chiot. Les éleveurs sont, pour cette raison, très attentifs à ce défaut de l'appareil reproducteur mâle dès le jeune âge.

Le paramètre retenu comme indicateur d'une anomalie de développement de l'appareil reproducteur chez les chiots pour cette étude est donc la cryptorchidie pour sa facilité d'approche. Le questionnaire interroge les éleveurs sur le nombre de chiots cryptorchides dans la portée à deux mois. En moyenne, un quart des chiots mâles va encore évoluer d'ici leur 6 mois mais l'âge minimum légal de vente des chiots étant de 8 semaines, tous les éleveurs (même s'ils ne gardent aucun contact avec l'acheteur du chiot) disposent de cette information avec certitude. De plus, considérant que les testicules sont normalement en place avant 10 jours de vie, il s'agit déjà à 8 semaines d'un retard de mise en place significatif (Meyers-Wallen, 2012).

Le choix de la cryptorchidie comme critère d'identification d'une anomalie du développement embryonnaire de l'appareil reproducteur mâle dans l'espèce canine est biaisé même si ce choix est raisonné. En effet, les anomalies fonctionnelles (et non morphologiques) existent également mais ne sont pas détectées avec notre protocole alors que le traitement pourrait éventuellement en induire. De plus, les femelles ne sont pas considérées par difficulté de diagnostic alors que l'influence pourrait potentiellement être différente en fonction du sexe du chiot. Ce choix a été fait pour des raisons pratiques détaillées plus tôt.

iii. Influence des traitements sur l'appareil reproducteur des chiots

Dans cette étude, aucune différence significative dans la proportion de chiots cryptorchides n'a été observée entre le groupe traité et le groupe témoin et ce, quel que soit le stade de la gestation auquel le traitement a débuté. Même si le nombre de chiots de l'étude est restreint, cette observation est rassurante, car ce résultat se différencie des observations réalisées dans la bibliographie à propos des progestagènes de synthèse créant des anomalies morphologiques de l'appareil reproducteur des chiots, et en particulier si le traitement débute précocement, au moment de la différenciation de l'appareil reproducteur (Herbst, 1973). Or, pour 43/49 gestations supplémentées dans notre étude, le traitement a été mis en place avant le 46^{ème} jour de gestation donc la différenciation sexuelle était encore en cours.

On observe au total un retard de descente testiculaire sur 17% des chiots du groupe traité et 7% de groupe témoin, sans différence statistique entre les groupes mais ces nombres sont légèrement plus hauts que dans la population globale (1.4 - 6.3%, Meyers-Wallen, 2012). Les petits effectifs considérés ici par rapport aux études réalisées à grande échelle sont probablement à l'origine de cet écart.

5. Causes de l'insuffisance lutéale

a) Un diagnostic facilité

Il n'existe donnée statistique à ce sujet mais il semble après discussion avec des éleveurs de régions et de races différentes que la prévalence de l'insuffisance lutéale augmente au fil des ans. Il est difficile d'isoler la prévalence réelle dans la population canine à cause du biais que représentent les différentes possibilités de diagnostic par les vétérinaires. Alors que l'affection est traitée depuis longtemps dans les centres de reproduction vétérinaires, de nombreux vétérinaires généralistes connaissent encore peu ou pas ce trouble. Au fur et à mesure du rajeunissement de la profession ou de formations réalisées, l'insuffisance lutéale est probablement de mieux en mieux diagnostiquée. Il est également probable qu'avec l'augmentation progressive du suivi des gestations, la présence d'une progestéronémie limite soit identifiée plus facilement alors que sans suivi la chienne non traitée donnera quand même souvent naissance à sa portée, même si elle est de taille réduite.

Il est possible que la motivation des éleveurs à explorer une infertilité même si cela nécessite un certain investissement augmente. Les forums ou les réseaux sociaux d'éleveurs peuvent également être un moyen de discuter à grande échelle des pathologies concernant la/les race(s) qu'ils élèvent pour en discuter ensuite avec leur vétérinaire traitant.

Plusieurs pistes ont été évoquées pour expliquer une potentielle augmentation des cas parmi lesquelles la sélection des reproductrices et leur mode de vie, notamment le type d'alimentation distribué.

b) Mode de sélection des reproductrices

L'origine exacte de l'insuffisance lutéale est méconnue mais une influence familiale existe puisque certaines lignées sont plus touchées que d'autres. En effet les dysfonctions ovariennes présentent une certaine hérédité (Root Kustritz, 2005). Il paraît donc logique que certains éleveurs soient très impactés par cette affection, dans la mesure où leurs reproductrices sont souvent apparentées. Pour cette raison, les auteurs recommandent de ne pas mettre à la reproduction les filles des chiennes ayant nécessité une supplémentation (Verstegen *et al*, 2008) mais plutôt de les destiner à une vie d'animal de compagnie.

Il est possible d'imaginer que la prévalence de l'insuffisance lutéale semble simplement plus élevée chez les éleveurs car ils sont plus enclins que les particuliers à explorer une infertilité répétée : identifier la pathologie responsable des échecs des mises à la reproduction qu'ils effectuent est une sécurité pour le cheptel. L'insuffisance lutéale est alors diagnostiquée et répertoriée contrairement à un particulier qui abandonnerait après deux saillies n'aboutissant pas à une mise-bas.

Si on décide alors de traiter la chienne, il est possible de faire très lentement augmenter la prévalence dans la race par héritage génétique. C'est une explication partielle de la présence plus importante de cette affection chez les chiennes LOF même si son effet est potentiellement mineur comparativement à la différence de moyens engagés dans la détection de l'insuffisance lutéale.

On peut se poser la question de garder la chienne diagnostiquée insuffisante lutéale dans les programmes de reproduction de l'élevage car la probabilité qu'elle représente de nouveau des déficits en progestérone est très élevée (Zedda *et al*, 2017). Cela se confirme dans notre étude : dans la majorité des cas une chienne déjà supplémentée devra être de nouveau traitée pendant les gestations ultérieures. Il est possible d'imaginer que la supplémentation rende incompétents les corps jaunes qui deviennent non-indispensables au maintien de la gestation mais cela n'est pas prouvé. Ces chiennes nécessitent au minimum un suivi médical très régulier sur les gestations suivantes pour repérer assez précocement une insuffisance en progestérone.

Par ailleurs, tous les chiots femelles et mâles nés de ces portées sont potentiellement porteurs de mutations génétiques (encore non identifiées) augmentant potentiellement pour leurs futurs descendants les risques de présenter cette affection. Cela ne représente pas un risque vital pour les reproductrices mais chaque éleveur souhaite d'améliorer la race à travers les mariages qu'il réalise.

Ce constat aboutit à une réflexion éthique : au moment du diagnostic, il est logique de supplémenter la chienne pour sauver la portée en cours mais le traitement n'est pas curatif donc le problème se posera probablement de nouveau pendant les gestations suivantes et concernera potentiellement ses descendants également, la chienne doit-elle donc être remise à la reproduction après un premier diagnostic ?

Dans cette étude, moins du tiers des femelles identifiées une première fois comme insuffisante lutéale reproduisent de nouveau ensuite. Cela laisse supposer que leurs éleveurs préfèrent souvent les écarter de la reproduction, soit pour des raisons pratiques car le suivi de gestation et le traitement de ces chiennes est chronophage, coûteux et assez contraignant soit pour éviter d'obtenir des chiots potentiellement sujets à l'insuffisance lutéale ensuite.

c) Modes d'alimentation alternatifs

Le mode de vie assez homogène des femelles d'un même élevage peut constituer un biais si le mode d'élevage ou l'alimentation est responsable de l'affection, même partiellement.

Il est de plus en plus courant pour les éleveurs comme pour les propriétaires de chiens en général, de préférer des ingrédients moins transformés à l'alimentation animale conventionnelle (croquettes/pâtées industrielles). On distingue principalement la ration ménagère (viande ou poisson/féculeux/légumes cuits) et l'alimentation B.A.R.F. (Biologically Appropriate Raw Food) composée principalement de viande, d'os et de légumes crus.

Ces rations doivent être systématiquement complétées en huile et en minéraux pour des apports équilibrés cependant la composition des gamelles varie en général à chaque repas, il est donc difficile d'équilibrer la ration précisément.

Les chiens adultes en bonne santé supportent en général bien des apports variables si en moyenne ils sont suffisants mais dans le cadre d'une gestation, les besoins augmentent et doivent absolument être couverts car les apports en protéines et en matière grasse ainsi que le profil d'acides gras de l'alimentation notamment peuvent affecter les taux de gestation (succès des mises à la reproduction), les tailles de portées et le nombre de chiots mort-nés (Johnson, 2008a).

Dans le cadre d'une supplémentation correcte avec de l'huile et un complément vitaminique et minéral adapté, cela n'est pas censé se produire mais nécessite un suivi nutritionnel précis des rations réalisé par un vétérinaire. En effet, les auteurs constatent bien souvent que les rations B.A.R.F. représentent un apport en énergie insuffisant et inapproprié en protéines avec un déséquilibre phosphocalcique et des défauts d'apports en sodium, potassium, zinc, cuivre, manganèse et iode insuffisants (Mack et Kienzle, 2016). Les effets sont d'autant plus importants lors de phases biologiques avec un métabolisme intense : gestation, lactation et croissance.

Cette piste ne représente qu'une hypothèse d'origine potentielle de l'augmentation des cas et son implication n'est pas prouvée à l'heure actuelle dans l'insuffisance lutéale.

6. Etat actuel des connaissances sur l'insuffisance lutéale dans les autres espèces

En théorie, il est possible que l'insuffisance lutéale concerne n'importe quel mammifère car la progestérone qui permet de maintenir la gestation est produite par les corps jaunes chez toutes ces espèces même si dans certains cas d'autres organes dont l'utérus participent à sa libération. L'affection est étudiée en particulier chez les carnivores domestiques et les animaux de production mais certains auteurs travaillent également sur des espèces plus exotiques telles que les dauphins vivant en captivité notamment (Robeck *et al*, 2012) chez qui le traitement n'est pas très bien maîtrisé encore mais la supplémentation fonctionne. Les paragraphes suivants détaillent l'état actuel des connaissances sur l'insuffisance lutéale dans les espèces communes.

Dans l'espèce bovine, l'insuffisance lutéale est très probablement responsable d'une partie des « repeated breeding », le syndrome caractérisé par une infertilité persistante (≥ 3 IA) malgré des chaleurs régulières (Canu *et al*, 2010). Chez les vaches, une perte embryonnaire très précoce n'est pas objectivable si elle a lieu avant le 16^{ème} jour post-ovulation. En routine, il n'existe pas de dosages individuels répétés au chevet du patient comme chez la chienne et aucun traitement n'est utilisé dans ce but.

Chez la jument, le corps jaune issu de l'ovulation est soutenu par des corps jaunes accessoires, l'allantochorion et les glandes surrénales du poulain qui produisent de la progestérone mais également plusieurs autres molécules progestagènes. Entre 10 et 15% des juments présentent un avortement ou une mort fœtale à un moment de la gestation et pour la majorité d'entre elles, cela se déroule durant les quarante premiers jours de gestation alors que le corps jaune est encore le seul organe qui sécrète de la progestérone. Alors que les études disponibles ne mettent pas en évidence l'existence de lutéolyse précoce chez la jument et que de nombreuses autres causes peuvent être responsables de ces pertes embryonnaires, des milliers de juments sont supplémentées en progestérone chaque année sans preuve que cela soit utile ou fonctionne, principalement aux Etats-Unis. Les éleveurs utilisent l'administration de progestérone exogène comme une sécurité contre la perte de gestation (Allen, 2001). Il est peu probable que l'insuffisance lutéale existe plus tardivement chez la jument car plusieurs progestagènes endogènes circulants peuvent prendre le relais, il est donc probable qu'ils s'équilibrent si l'un d'eux manque (Ousey *et al*, 2005). L'inconvénient de cette situation pour les vétérinaires est l'impossibilité de doser l'ensemble de ces progestagènes à la fois pour réaliser un suivi quantitatif par exemple.

L'insuffisance lutéale n'est pas répertoriée chez la brebis, la chèvre et la truie. Il est possible qu'elle existe mais en l'absence de dépistage, la femelle est probablement écartée de la reproduction après plusieurs épisodes d'infertilité.

Chez la chatte, l'insuffisance lutéale existe probablement mais très peu de cas ont déjà été identifiés (Root Kustritz, 2006). Il semble que cette affection soit rare et dans la bibliographie les femelles présentant des déficits en progestérone décrites ont été traitées par injection intramusculaire et non par progestérone micronisée administrée *per os*. Elles ont eu des chatons viables mais souvent avec une gestation prolongée car la parturition ne se déclenchait pas (Fontbonne et Malandain, 2007). Il est probable que les effets des traitements progestagènes de synthèse connus chez la femme et la chienne s'appliquent également à l'espèce féline.

Chez la femme, un déficit en progestérone peut impacter la fertilité et faire augmenter les risques de fausse-couche mais cela arrive assez rarement et est souvent corrélé avec d'autres carences (Semeniuk, 2018). Les traitements de supplémentation en progestérone sont surtout utilisés pour lutter contre les symptômes de la ménopause et en particulier les bouffées de chaleur. Les recommandations d'administration sont entre 200 à 300 mg de progestérone micronisée par femme et par jour, cela justifie le développement de comprimés de 100mg et 200mg uniquement.

CONCLUSION

Notre étude a permis de mettre en évidence que la supplémentation des chiennes insuffisantes lutéales par la progestérone micronisée est assez sûre. Il apparaît notamment que la mise en place de ce type de traitement n'affecte pas négativement la mise en place de la lactation. Concernant la mise-bas, il semble que les chiennes supplémentées mettent statistiquement plus souvent bas par césarienne que les chiennes non supplémentées cependant il est probable que ce résultat soit biaisé par le choix fréquent de réaliser une césarienne programmée sur les chiennes traitées, régulièrement suivies par un vétérinaire.

Aucune différence significative dans la prévalence de retard testiculaire chez les chiots n'a été observée avec et sans traitement, la supplémentation en progestérone micronisée serait donc plus sûre que les supplémentations en progestagène autrefois utilisées qui induisaient l'apparition d'anomalies du développement de l'appareil reproducteur des chiots. Il est dommage de ne pas pouvoir étudier l'équivalent chez les femelles mais c'est malheureusement impossible avec le type de protocole que nous utilisons.

Sachant que la supplémentation actuellement utilisée en France ne présente pas de risque majeur pour la chienne ni les chiots (en supposant que la portée soit surveillée échographiquement à proximité du terme pour intervenir en cas de non déclenchement de la parturition), il semble logique de conseiller à l'éleveur de supplémenter sa chienne si elle présente un déficit en progestérone. Cependant, si la supplémentation ne semble pas risquée pour les chiots, il faut considérer que ce n'est pas une gestation classique car la chienne présentera probablement des symptômes similaires sur les gestations suivantes et ses filles ont de fortes chances de les présenter à leur tour si elles sont mises à la reproduction car l'insuffisance lutéale a une composante héréditaire (même si le signal génétique n'est pas identifié pour l'instant). Il est donc conseillé de destiner la portée à la vente en tant qu'animal de compagnie plutôt qu'à la reproduction afin de limiter à terme la prévalence d'insuffisance lutéale dans l'élevage voire dans la race à plus grande échelle. D'autres facteurs influencent probablement la régression des corps jaunes chez les chiennes durant la gestation mais ils sont difficiles à mettre en évidence.

Le diagnostic d'insuffisance lutéale est relativement rare et l'affection est en général gérée par le vétérinaire traitant de l'élevage, il est donc difficile d'obtenir un grand nombre de données représentatives d'un groupe important de chiennes et de gestations. Le faible nombre d'animaux inclus dans cette étude est un biais évident et il serait intéressant de réaliser le même type d'étude à très grande échelle ce qui rendrait les résultats plus significatifs. Il est cependant déjà rassurant de constater dans cette étude, même à échelle réduite, que la supplémentation en progestérone naturelle est inoffensive pour les chiots contrairement aux traitements progestagènes utilisés dans le passé.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Pour autorisation d'impression de la thèse d'exercice en vue de l'obtention du
diplôme d'Etat de docteur vétérinaire

Je soussignée, Sylvie CHASTANT, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directrice de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **AYOT Valentine, Flore, Cécile** intitulée « **Insuffisance lutéale chez la chienne : traitements utilisés en France et conséquences sur la mise-bas, la lactation et le développement de l'appareil reproducteur des chiots** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 22/09/2022
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeure Sylvie CHASTANT



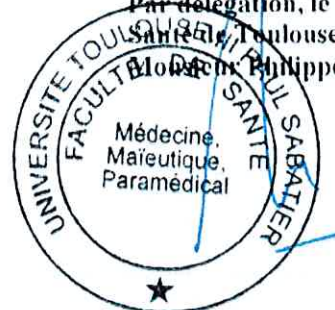
Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
M. Pierre SANS



Vu :
La Présidente du jury
Professeure Véronique GAYRARD-TROY



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université Paul
Sabatier
Monsieur Jean-Marc BROTO
Par délégation, le Doyen de la faculté de
Médecine, Maïeutique,
Paramédicale de Toulouse

Philippe POMAR


AYOT Valentine, Flore, Cécile
a été admis(e) sur concours en : 2017
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le: 01-07-2021
a validé l'ensemble des crédits ECTS relatifs à la préparation de la thèse d'exercice le : 28/09/2022



BIBLIOGRAPHIE

AGEDEW, E., TSEGAYE, B., BANTE, A., ZERIHUN, E., AKLILU, A., GIRMA, M., KEREBIH, H., WALE, M. et YIRSAW, M., 2022. Zinc deficiency and associated factors among pregnant women's attending antenatal clinics in public health facilities of Konso Zone, Southern Ethiopia. *PloS One*. Vol. 17, n° 7, pp. e0270971. DOI 10.1371/journal.pone.0270971.

AMEZCUA-PRIETO, C., ROSS, J., ROGOZIŃSKA, E., MIGHIU, P., MARTÍNEZ-RUIZ, V., BROHI, K., BUENO-CAVANILLAS, A., KHAN, K. et THANGARATINAM, S., 2020. Maternal trauma due to motor vehicle crashes and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal open*. Vol. 10, n° 10, pp. e035562. DOI 10.1136/bmjopen-2019-035562.

ARBOLEDA, V., 2016. Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders. *Disorders of Sex Development*. Pp. 259–278. DOI 10.1016/b978-0-12-800892-8.00019-1.

BARBER, J.S et TREES, A.J., 1998. Naturally occurring vertical transmission of *Neospora caninum* in dogs. *International Journal for Parasitology*. Vol. 28, n° 1, pp. 57–64. DOI 10.1016/s0020-7519(97)00171-9.

BASSU, G., BAUDON, S., SCOTTI, S., CHASTANT, S. et FONTBONNE, A., 2005. Un cas d'hermaphrodisme chez un Bulldog anglais. *Le Point Vétérinaire [en ligne]*. Vol. 256. [Consulté le 12 octobre 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-256/un-cas-d-hermaphrodisme-chez-un-bulldog-anglais.html>

BAUMANS, V., DIJKSTRA, G. et WENSING, C.J.G., 1981. Testicular Descent in the Dog. *Anatomia, Histologia, Embryologia*. Vol. 10, n° 2, pp. 97–110. DOI 10.1111/j.1439-0264.1981.tb00508.x.

BECHER, A., WEHREND, A. et GOERICKE-PESCH, S., 2010. Luteal insufficiency in the bitch - symptoms, diagnosis, consequences and therapy. A review of the literature. *Tierärztliche Praxis*. Vol. 38, n° 6, pp. 389-396. PMID: 22212752.

BORGE, K.S., TONNESSEN, R., NODTVEDT, A. et INDREBO, A., 2011. Litter size at birth in purebred dogs-A retrospective study of 224 breeds. *Theriogenology*. Vol. 75, n° 5, pp. 919. DOI 10.1016/j.theriogenology.2010.10.034.

BUHMANN, G., PAUL, F., HERBST, W., MELZER, F., WOLF, G., HARTMANN, K. et FISCHER A., 2019. Canine Brucellosis: Insights Into the Epidemiologic Situation in Europe. *Frontiers in Veterinary Science*. Vol. 6, pp. 151. DOI 10.3389/fvets.2019.00151.

BUTLER, S.A., KHANLIAN, S.A. et COLE, L.A., 2001. Detection of early pregnancy forms of human chorionic gonadotropin by home pregnancy test devices. *Clinical Chemistry*. Vol. 47, n° 12, pp. 2131-2136. PMID: 11719477.

CANU, S., BOLAND, M., LLOYD, G.M., NEWMAN, M., CHRISTIE, M.F., MAY, P.J., CHRISTLEY, R.M., SMITH, R.F. et DOBSON, H., 2010. Predisposition to repeat breeding in UK cattle and success of artificial insemination alone or in combination with embryo transfer. *Veterinary Record*. Vol. 167, n° 2, pp. 44-51. DOI 10.1136/vr.c3544.

CIAPUTA, R., NOWAK, M., KIEŁBOWICZ, M., ANTOŃCZYK, A., BŁASIAK, K. et MADEJ, J.A., 2012. Seminoma, sertolioma, and leydigoma in dogs: Clinical and morphological correlations. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*. Vol. 56, n° 3, pp. 361-367. DOI 10.2478/v10213-012-0063-8.

COLAO, A., ABS, R., GONZALEZ BARCENA, D., CHANSON, P., PAULUS, W. et KLEINBERG, D.L., 2008. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clinical Endocrinology*. Vol. 68, n° 1, pp. 66–71. DOI 10.1111/j.1365-2265.2007.03000.x

CONCANNON, P., ALTSZULER, N., HAMPSHIRE, J., BUTLER, W. R. et HANSEL, W., 1980. Growth Hormone, Prolactin, and Cortisol in Dogs Developing Mammary Nodules and an Acromegaly-Like Appearance during Treatment with Medroxyprogesterone Acetate. *Endocrinology*. Vol. 106, n°4, pp. 1173–1177. DOI 10.1210/endo-106-4-1173.

CONCANNON, P.W., 2000. Canine Pregnancy: Predicting Parturition and Timing Events of Gestation. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*. International Veterinary Service, Ithaca, New York. [Consulté le 21 août 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.ivis.org/library/recent-advances-small-animal-reproduction/canine-pregnancy-predicting-parturition-and>

CONCANNON, P.W., 2011. Reproductive cycles of the domestic bitch. *Animal Reproduction Science*. 1 avril 2011. Vol. 124, n° 3, pp. 200-210. DOI 10.1016/j.anireprosci.2010.08.028.

COTE, E., ETTINGER, S.J. et FELDMAN, E.C., 2016. Prolactin, progesterone and whelping. *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult*. Vol. 8, p.4466. Elsevier, St. Louis, Missouri. ISBN: 9780323312110.

DE-CARVALHO, R.R., GOMES-CARNEIRO, M.R., GERALDINO, B.R., LOPES, G. et PAUMGARTTEN, F.J.R., 2022. Evaluation of the developmental toxicity of solvents, metals, drugs, and industrial chemicals using a freshwater snail (*Biomphalaria glabrata*) assay. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. Vol. 85, n° 19, pp. 798-814. DOI 10.1080/15287394.2022.2089413.

ENGLAND, G.C.W. et ALLEN, W.E., 1990. Studies on canine pregnancy using B-mode ultrasound: Diagnosis of early pregnancy and the number of conceptuses. *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 31, n° 7, pp. 321-323. DOI 10.1111/j.1748-5827.1990.tb00819.x.

ENGLAND, G.C.W., BURGESS, C.M., FREEMAN, S.L., SMITH, S.C. et PACEY, A.A., 2006. Relationship between the fertile period and sperm transport in the bitch. *Theriogenology*. Vol. 66, pp. 1410-1418. DOI 10.1016/j.theriogenology.2006.01.025.

EILTS, B.E., 1992. Pregnancy maintenance in the bitch using Regumate. *Proceedings Annual Meeting Society of Theriogenology*. Vol.38, pp. 144-147.

FLORES, L.E., HILDEBRANDT, T.B., KÜHL, A.A. et DREWS, B., 2014. Early detection and staging of spontaneous embryo resorption by ultrasound biomicroscopy in murine pregnancy. *Reproductive biology and endocrinology*. Vol. 12, pp. 38. DOI 10.1186/1477-7827-12-38.

FONTBONNE, A. et MALANDAIN, E., 2007. Infertility in cats. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings 19.08.2007* [en ligne]. [Consulté le 20 juillet 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pId=11242&meta=Generic&id=3860839>

FONTBONNE, A., 2008. In vivo ovulation, oocyte maturation and fertilisation in the bitch. *Life Sciences*. AgroParisTech. Disponible à l'adresse : https://pastel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/500986/filename/These_A_Fontbonne.pdf.

FONTBONNE, A., SARRAZIN, C. et POLACK, B., 2010. L'infection par Neospora chez le chien : des conséquences sur la reproduction ? *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. Vol. 163, n° 1, pp. 173. DOI 10.4267/2042/48045.

FUSI, J. et VERONESI, M.C., 2022. Canine parturition: what is known about the hormonal setting? *Domestic Animal Endocrinology*. Vol. 78, pp. 106687. DOI 10.1016/j.domaniend.2021.106687.

GROPETTI, D., ARALLA, M., BRONZO, V., BOSI, G., PECILE, A. et ARRIGHI, S., 2015. Perioovulatory time in the bitch: what's new to know?: Comparison between ovarian histology and clinical features. *Animal Reproduction Science*. Vol. 152, pp. 108-116. DOI 10.1016/j.anireprosci.2014.11.008.

- GÜNZEL-APEL, A.-R., ZABEL, S., BUNCK, C.F., DIELEMAN, S.J., EINSPANIER, A. et HOPPEN, H.-O., 2006. Concentrations of progesterone, prolactin and relaxin in the luteal phase and pregnancy in normal and short-cycling German Shepherd dogs. *Theriogenology*. Vol. 66, n° 6, pp. 1431-1435. DOI 10.1016/j.theriogenology.2006.01.030.
- GÜNZEL-APEL, A., URHAUSEN, C., WOLF, K., EINSPANIER, A., OEI, C. et PIECHOTTA, M., 2012. Serum progesterone in pregnant bitches supplemented with progestin because of expected or suspected luteal insufficiency. *Reproduction in Domestic Animals*. Vol. 47, pp. 55-60. DOI 10.1111/rda.12029.
- HERBST, A.L., 1973. Exogenous hormones in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Vol. 16, n° 4, pp. 37-50. DOI 10.1097/00003081-197312000-00003.
- HINDERER, J., LÜDEKE, J., RIEGE, L., HAIMERL, P., BARTEL, A., KOHN, B., WEBER, C., MÜLLER, E. et ARLT, S.P., 2021. Progesterone concentrations during canine pregnancy. *Animals*. Vol. 11, n° 12, pp. 3369. DOI 10.3390/ani11123369.
- HOLLINSHEAD, F. et HANLON, D., 2019. Normal progesterone profiles during estrus in the bitch: A prospective analysis of 1420 estrous cycles. *Theriogenology*. Vol. 125, pp. 37-42. DOI 10.1016/j.theriogenology.2018.10.018.
- HUSSEIN, H.A., SCHULER, G., CONZE, T. et WEHREND, A., 2022. Comparison of three progesterone quantification methods using blood samples drawn from bitches during the periovulatory phase. *Veterinary World*. Vol. 15, n° 1, pp. 119-123. DOI 10.14202/vetworld.2022.119-123.
- HUTSON, J.M., LI, R., SOUTHWELL, B.R., NEWGREEN, D. et COUSINERY, M., 2015. Regulation of testicular descent. *Pediatric Surgery International*. Vol. 31, n° 4, pp. 317-325. DOI 10.1007/s00383-015-3673-4.
- JESUS TAMIOZZO, P., 2022. *Mycoplasma maculosum* and *Mycoplasma spumans* associated with fertility disorders in dogs from a Bernese Mountain dog kennel. *Revista Argentina de Microbiología*. DOI 10.1016/j.ram.2021.04.001.
- JOHNSON, C.A., 2008a. Pregnancy management in the bitch. *Theriogenology*. Vol. 70, n° 9, pp. 1412-1417. DOI 10.1016/j.theriogenology.2008.09.009.
- JOHNSON, C.A., 2008b. High-risk pregnancy and hypoluteoidism in the bitch. *Theriogenology*. Vol. 70, n° 9, pp. 1424-1430. DOI 10.1016/j.theriogenology.2008.09.010.
- JOHNSTON, S.D. et RAKSIL, S., 1987. Fetal loss in the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 17, n° 3, pp. 535-554. DOI 10.1016/S0195-5616(87)50052-3.
- JOHNSTON, S.D., ROOT KUSTRITZ, M.V. et OLSON, P.N.S., 2001. *Canine and feline Theriogenology*. Philadelphia : Saunders. p. 269. Corpus ID : 22657120.
- KARRE, I., MEYER-LINDENBERG, A., URHAUSEN, C., BEINEKE, A., MEINECKE, B., PIECHOTTA, M., BEYERBACH, M. et GÜNZEL-APEL, A.-R., 2012. Distribution and viability of spermatozoa in the canine female genital tract during post-ovulatory oocyte maturation. *Acta Veterinaria Scandinavica*. Vol. 54, n° 1, pp. 49. DOI 10.1186/1751-0147-54-49.
- KOWALEWSKI, M.P., 2014. Luteal regression vs. prepartum luteolysis: Regulatory mechanisms governing canine corpus luteum function. *Reproductive Biology*. Vol. 14, n° 2, pp. 89-102. DOI 10.1016/j.repbio.2013.11.004.
- KRACHUDEL, J., BONDZIO, A., EINSPANIER, R., EINSPANIER, A., GOTTSCHALK, J., KUECHENMEISTER, U. et MUENNICH, A., 2013. Luteal insufficiency in bitches as a consequence of an autoimmune response against progesterone? *Theriogenology*. Vol. 79, n° 9, pp. 1278-1283. DOI 10.1016/j.theriogenology.2013.02.025.

- KUTZLER, M.A., MOHAMMED, H.O., LAMB, S.V. et MEYERS-WALLEN, V.N., 2003. Accuracy of canine parturition date prediction from the initial rise in preovulatory progesterone concentration. *Theriogenology*. Vol. 60, n° 6, pp. 1187-1196. DOI 10.1016/s0093-691x(03)00109-2.
- LEVY, X., FONTAINE, E., SEGALINI, V. et FONTBONNE, A., 2009. Elective caesarean operation in the bitch using aglepristone before the pre-partum decline in peripheral progesterone concentration. *Reproduction in Domestic Animals*. Vol. 44, n°2, pp.182-184. DOI 10.1111/j.1439-0531.2009.01386.x.
- LOPATE, C., 2012. Management of pregnant and neonatal dogs, cats and exotic pets. Wiley-Blackwell, John Wiley and sons. Carrollton, Texas. ISBN : 978-0-8138-0793-5.
- LUVONI, G.C. et BECCAGLIA, M., 2006. The prediction of parturition date in canine pregnancy. *Reproduction in Domestic Animals*. Vol. 41, n°1, pp. 27-32. DOI 10.1111/j.1439-0531.2006.00641.x.
- MACK, J.K. et KIENZLE, E., 2016. Inadequate nutrient supply in « BARF » feeding plans for a litter of Bernese Mountain Dog-puppies. A case report. *Tierärztliche Praxis*. Vol. 44, n° 5, pp. 341-347. DOI 10.15654/TPK-151091.
- MALBRUE, R.A., 2017. Pharmacokinetics of Micronized Progesterone Administration in Female Dogs. LSU Master's Theses. 4439. Disponible à l'adresse : https://digitalcommons.lsu.edu/gradschool_theses/4439.
- MANTEL, Ä., HIRSCHBERG, A.L. et STEPHANSSON, O., 2020. Association of maternal eating disorders with pregnancy and neonatal outcomes. *Journal of the American Medical Association of Psychiatry*. Vol. 77, n° 3, pp. 285-293. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2019.3664.
- MAZERAU, C., 2009. Dysendocrinies et avortement chez la chienne : étude particulière de l'insuffisance lutéale. Thèse vétérinaire VetAgroSup. Disponible à l'adresse : <file:///C:/Users/valen/Documents/THESE/articles/2009lyon054%20these%20lyon%20mazereau.pdf>.
- MCINTYRE, R. L., LEVY, J. K., ROBERTS, J. F. et REEP, R. L., 2010. Developmental uterine anomalies in cats and dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 237, n° 5, pp. 542-546. DOI 10.2460/javma.237.5.542.
- MEYER, C., 2022. Différenciation des gonades. Dictionnaire des sciences animales – CIRAD [en ligne]. [Consulté le 23 août 2022]. Disponible à l'adresse : <http://dico-sciences-animales.cirad.fr/>
- MEYERS-WALLEN, V.N., 1991. The critical period for mullerian duct regression in the dog embryo. *Biology of Reproduction*. Vol 45, n° 4, pp. 626–633. DOI 10.1095/biolreprod45.4.626.
- MEYERS-WALLEN, V.N., 2012. Gonadal and sex differentiation abnormalities of dogs and cats. *Sexual Development*. Vol. 6, n° 1-3, pp. 56-57. DOI 10.1159/000332740.
- OLSON, P.N., BOWEN, R.A., BEHRENDT, M.D., OLSON, J.D. et NETT, T.M., 1984. Concentrations of progesterone and luteinizing hormone in the serum of diestrous bitches before and after hysterectomy. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 45, pp. 149–153. PMID: 6703447.
- OUSEY, J.C., HOUGHTON, E., GRAINGER, L., ROSSDALE, P.D. et FOWDEN, A.L., 2005. Progestagen profiles during the last trimester of gestation in Thoroughbred mares with normal or compromised pregnancies. *Theriogenology*. Vol. 63, n° 7, pp. 1844-1856. DOI 10.1016/j.theriogenology.2004.08.010.
- PAPA, P.C. et KOWALEWSKI, M.P., 2020. *Factors affecting the fate of the canine corpus luteum: Potential contributors to pregnancy and non-pregnancy*. *Theriogenology*. Vol. 150, pp. 339–346. DOI 10.1016/j.theriogenology.2020.01.081

- PATEL, B., ELGUERO, S., THAKORE, S., DAHOUD, W., BEDAIWY, M. et MESIANO, S., 2015. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Human Reproduction Update*. Vol. 21, n° 2, pp. 155-173. DOI 10.1093/humupd/dmu056
- PRETZER, S.D., 2008a. Bacterial and protozoal causes of pregnancy loss in the bitch and queen. *Theriogenology*. Vol. 70, n° 3, pp. 320-326. DOI 10.1016/j.theriogenology.2008.04.035.
- PRETZER, S.D., 2008b. Canine embryonic and fetal development: A review. *Theriogenology*. Vol. 70, n° 3, pp. 300-303. DOI 10.1016/j.theriogenology.2008.04.029.
- RAUDRANT, D. et RABE, T., 2003. Progestogens with Antiandrogenic Properties. *Drugs*. Vol. 63, n°5, pp. 463-492. DOI 10.2165/00003495-200363050-00003.
- REYNAUD, K., FONTBONNE, A., MARSELOO, N., THOUMIRE, S., CHEBROUT, M., VIARIS DE LESEGNO, C. et CHASTANT-MAILLARD, S., 2005. In vivo meiotic resumption, fertilization and early embryonic development in the bitch. *Reproduction*. Vol. 130, n° 2, pp. 193-201. DOI 10.1530/rep.1.00500.
- RHOADES, J.D. et FOLEY, C.W., 1977. Cryptorchidism and Intersexuality. *Veterinary Clinics of North America*. Vol. 7, n° 4, pp. 789-794. DOI 10.1016/S0091-0279(77)50091-3.
- ROBECK, T.R., GILI, C., DOESCHER, B.M., SWEENEY, J., DE LAENDER, P., VAN ELK, C.E. et O'BRIEN, J.K., 2012. Altrenogest and progesterone therapy during pregnancy in Bottlenose Dolphins (*Tursiops Truncatus*) with progesterone insufficiency. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. Vol. 43, n° 2, pp. 296-308. DOI 10.1638/2011-0166.1
- ROBERTSON, J.M., BASANY, K., FAROOQ, F., TAN, X., TANG, G., BUNKER, C.H., REDDY, P.S. et HAGGERTY, C.L., 2022. Consanguineous marriage and early pregnancy loss in rural to peri-urban India. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*. Vol. 72, n° 4, pp. 314-321. DOI 10.1007/s13224-021-01498-7.
- ROMAGNOLI, S. et CONCANNON P.W., 2003. Clinical use of progestins in bitches and queens: A review. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, International Veterinary Service, Ithaca, New York. [Consulté le 17 août 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.ivis.org/library/recent-advances-small-animal-reproduction/clinical-use-of-progestins-bitches-and-queens-a-0>
- ROOT KUSTRITZ, M.V., 2001. Use of supplemental progesterone in management of canine pregnancy. *Recent Advances in Small Animal Reproduction*, International Veterinary Service, Ithaca, New York. [Consulté le 23 novembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.ivis.org/library/recent-advances-small-animal-reproduction/use-of-supplemental-progesterone-management-of>
- ROOT KUSTRITZ, M.V., 2005. Pregnancy diagnosis and abnormalities of pregnancy in the dog. *Theriogenology*. Vol. 64, n° 3, pp. 755-765. DOI 10.1016/j.theriogenology.2005.05.024.
- ROOT KUSTRITZ, M.V., 2006. Clinical management of pregnancy in cats. *Theriogenology*. Vol. 66, n° 1, pp. 145-150. DOI 10.1016/j.theriogenology.2006.03.018.
- ROOT KUSTRITZ, M.V., 2012. Managing the reproductive cycle in the bitch. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. Vol. 42, n° 3, pp. 423-437. DOI 10.1016/j.cvsm.2012.01.012.
- ROTEM, R.S., CHODICK, G., DAVIDOVITCH, M., HAUSER, R., COULL, B.A. et WEISSKOPF, M.G., 2018. Congenital abnormalities of the male reproductive system and risk of autism spectrum disorders. *American Journal of Epidemiology*. Vol. 187, n° 4, pp. 656-663. DOI 10.1093/aje/kwx367.
- SEMENIUK, L., 2018. Progesterone insufficiency as a predictor of future reproductive losses. *Proceedings of the Second Annual Conference of Technology transfer: innovative solutions in medicine*, Tallin, Estonia, 22/11/2018. Pp. 24-26. DOI 10.21303/2585-663.2018.00773.

Société Centrale Canine. Inscriptions des chiens de race au LOF en 2021, par groupe racial. 2021. [en ligne]. Statistiques LOF 2021. [Consulté le 20 août 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.centrale-canine.fr/sites/default/files/2022-01/statistiques%20LOF%202021.pdf>

SOKOLOWSKI, J.H., 1971. The effects of ovariectomy on pregnancy maintenance in the bitch. *Laboratory Animal Science*. Vol. 21, n° 5, pp. 696-699. PMID: 4329231.

SOKOLOWSKI, J.H. et ZIMBELMAN R.G., 1974. Canine reproduction: effects of multiple treatments of medroxyprogesterone acetate on reproductive organs of the bitch. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 35, n° 10, pp. 1285-1287. PMID: 4472945.

SOKOLOWSKI, J.H. et KASSON, C.W., 1978. Effects of mibolerone on conception, pregnancy, parturition, and offspring in the Beagle. *American Journal in Veterinary Research*. Vol. 39, pp. 837-839. PMID 727584.

STEINETZ, B.G., GOLDSMITH, L.T., HASAN, S.H. et LUST, G., 1990. Diurnal Variation of Serum Progesterone, but Not Relaxin, Prolactin, or Estradiol-17 β in The Pregnant Bitch. *Endocrinology*. Vol.127, n° 3, pp. 1057–1063. DOI 10.1210/endo-127-3-1057.

THEBAULT, A., 2006. Diagnostic et traitement de l'infertilité chez la chienne. *Le Point Vétérinaire* [en ligne]. Vol. 266. [Consulté le 17 août 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-266/diagnostic-et-traitement-de-l-infertilite-chez-la-chienne.html>

THEJLL KIRCHHOFF, K. et GOERICKE-PESCH, S., 2016. Changes in serum progesterone concentrations in Bernese mountain dogs and Cavalier King Charles Spaniels during pregnancy. *Theriogenology*. Vol. 86, n° 7, pp. 1850- 1855.e1. DOI 10.1016/j.theriogenology.2016.06.002.

THOMASSEN, R., SANSON, G., KROGENÆS, A., FOUIGNER, J.A., BERG, K.A. et FARSTAD, W., 2006. Artificial insemination with frozen semen in dogs: A retrospective study of 10 years using a non-surgical approach. *Theriogenology*. Vol. 66, n° 6, pp. 1645-1650. DOI 10.1016/j.theriogenology.2006.01.022.

THUROCZY, J., WOLFLING, A., TIBOLD, A., BALOGH, L., JANOKI, G.A. et SOLTI, L., 2003. Effect of Anticoagulants and Sampling Time on Results of Progesterone Determination in Canine Blood Samples. *Reproduction in Domestic Animals*. Vol. 38, n° 5, pp. 386–389. DOI 10.1046/j.1439-0531.2003.00450.x.

TOAL, R. L., WALKER, M. A. et 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, pp. 102-108. DOI 10.1111/j.1740-8261.1986.tb00013.x.

TSUTSUI, T., 1983. Effects of ovariectomy and progesterone treatment on the maintenance of pregnancy in bitches. *Nihon Juigaku Zasshi*. Vol. 45, n° 1, pp. 47-51. DOI 10.1292/jvms1939.45.47.

VERSTEGEN, J., DHALIWAL, G. et VERSTEGEN-ONCLIN, K., 2008. Canine and feline pregnancy loss due to viral and non-infectious causes: A review. *Theriogenology*. Vol. 70, n° 3, pp. 304-319. DOI 10.1016/j.theriogenology.2008.05.035.

WILKINS, L., JONES, H.W. Jr, HOLMAN, G.H., STEMPFEL R.S. Jr, 1958. Masculinization of the female fetus associated with administration of oral and intramuscular progestins during gestation: non-adrenal female pseudohermaphroditism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol. 18, n°6, pp. 559-585. DOI: 10.1210/jcem-18-6-559.

YATES, D., HAYES, G., HEFFERNAN, M. et BEYNON, R., 2003. Incidence of cryptorchidism in dogs and cats. *Veterinary Record*. Vol. 152, n° 16, pp. 502-504. DOI 10.1136/vr.152.16.502.

ZATTA, S., REHRAUER, H., GRAM, A., BOOS, A. et KOWALEWSKI, M. P., 2017. Transcriptome analysis reveals differences in mechanisms regulating cessation of luteal function in pregnant and non-pregnant dogs. *BMC Genomics*. Vol. 18, pp. 757. DOI 10.1186/s12864-017-4084-9.

ZEDDA, M. T., BOGLIOLO, L., ANTUOFERMO, E., FALCHI, L., ARIU, F., BURRAI, G. P. et PAU, S., 2017. Hypoluteoidism in a dog associated with recurrent mammary fibroadenoma stimulated by progestin therapy. *Acta Veterinaria Scandinavica*. Vol. 59, n° 1, pp. 55. DOI 10.1186/s13028-017-0324-x.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire rempli par les éleveurs canins sur la plateforme Sphinx®
Disponible à l'adresse : https://bit.ly/insuffisance_luteale



Quel est le nom complet de la chienne ayant été supplémentée ?

Tapez votre texte ici

Quelle est sa date de naissance ?

Quelle est sa race ?

Cette chienne est-elle confirmée ?

Oui

Non

Combien de gestation(s) a-t-elle mené à terme ?

Gestation supplémentée ?

Oui

Non

Date de mise-bas

1ère gestation

Avez-vous noté les dates des chaleurs (avec ou sans mise à la reproduction) ?

Oui

Non

Première gestation supplémentée

Quelle était la date du début des chaleurs ?

La saillie / l'insémination artificielle a-t-elle été effectuée après un suivi de chaleurs (dosage de progestérone) ?

Oui

Non

Si vous la connaissez, quelle a été la date de l'ovulation ?

Un ou plusieurs dosages de progestérone ont-ils été réalisés APRES la saillie / l'insémination ?

Oui

Non

Pour quelle(s) raison(s) des dosages post saillie / IA ont-ils été réalisés (plusieurs réponses possibles) ?

La chienne est restée vide lors d'une mise à la reproduction précédente

La chienne est restée vide lors de 2 mises à la reproduction précédentes

La chienne a eu précédemment un diagnostic de gestation positif (par échographie) et a mis bas un nombre de chiots (vivants et mort-nés) inférieur au nombre d'embryons / fœtus

Des cas d'insuffisance lutéale ont été identifiés dans sa famille

Autre

Quelle a été la date de début de la supplémentation :

La date de fin :

Le nom de la spécialité et le dosage :

Quelle a été la date de la mise-bas ?

Avez-vous conservé les résultats des dosages réalisés ?

Si vous ne connaissez pas ces résultats, nous aimerions contacter votre vétérinaire pour les lui demander. A cet effet, merci de nous communiquer son nom :

Et/ou le nom de la clinique :

Code postal :

Ville :

Déroulement de la gestation

	Oui	Non	Je ne sais pas
La gestation a-t-elle été confirmée par échographie vers J30 ?	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
D'autres échographies ont-elles été réalisées au cours de la gestation ?	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Des foetus sont-ils morts au cours de la gestation ?	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La mise-bas a-t-elle nécessité une césarienne ?	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La chienne a-t-elle produit du lait en quantité suffisante ?	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Les chiots

Nombre de chiots mâles au total à la naissance (vivants ou morts) :	<input type="text"/>
Nombre de chiots mâles vivants à 2 mois :	<input type="text"/>
Nombre de chiots mâles avec un retard de descente testiculaire :	<input type="text"/>
Nombre de chiots femelles au total à la naissance (vivants ou morts) :	<input type="text"/>
Nombre de chiots femelles vivants à 2 mois :	<input type="text"/>

Pour les chiots mâles de cette portée, indiquez le nombre de testicule(s) présents dans le scrotum à l'âge de 2 mois ?

	2 (normal)	1 (cryptorchidie unilatérale)	0 (cryptorchidie bilatérale)
Chiot 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Avez-vous des remarques à faire sur cette portée ?

TITRE : INSUFFISANCE LUTEALE CHEZ LA CHIENNE : TRAITEMENTS UTILISES EN FRANCE ET CONSEQUENCES SUR LA MISE-BAS, LA LACTATION ET LE DEVELOPPEMENT DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR DES CHIOTS

RESUME :

L'insuffisance lutéale est une pathologie de la reproduction fréquente chez la chienne caractérisée par un déficit en progestérone durant la gestation lié à la régression spontanée des corps jaunes. Une concentration en progestérone plasmatique insuffisante induit des résorptions embryonnaires et des avortements. Son dépistage est donc réalisé par un suivi régulier de la concentration plasmatique en progestérone. Pour maintenir la gestation, si les chiots toujours vivants au moment du diagnostic, il est possible de supplémenter la chienne en progestérone naturelle micronisée. Autrefois, Les progestagènes de synthèse étaient utilisés mais ils présentaient l'inconvénient majeur de causer de multiples effets secondaires connus à la fois sur la mère et les chiots, causant notamment des dystocies, des défauts de mise en place de la lactation après la mise-bas et des défauts de différenciation de l'appareil reproducteur des chiots. Cette étude rétrospective, menée sur 72 gestations pour un groupe de 50 chiennes ayant eu un nombre total de 376 chiots vivants à deux mois, vise à étudier si la progestérone micronisée utilisée actuellement en France pour supplémenter les chiennes présentant une insuffisance lutéale présente des effets secondaires comparables. Toutes les chiennes traitées de l'étude ont eu des protocoles de traitement différents mais toujours à base de progestérone naturelle. Les résultats sont plutôt rassurants concernant l'innocuité de la molécule. La proportion de mises-bas réalisées par césarienne est plus importante lors des gestations supplémentées que lors des gestations témoins mais elles se déroulent bien et sont souvent programmées. La mise en place du traitement n'a aucun effet sur le déroulement de la lactation quelle que soit la dose prescrite. Le paramètre choisi pour représenter les anomalies conformationnelles de l'appareil reproducteur des chiots est la cryptorchidie des chiots mâles à deux mois (ou retard de descente testiculaire). La supplémentation en progestérone micronisée n'induit pas une augmentation de prévalence de modifications anatomiques de l'appareil reproducteur des chiots mâles contrairement aux progestagènes synthétiques.

MOTS-CLES : INSUFFISANCE LUTEALE, CRYPTORCHIDIE, DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE, PROGESTERONE

ENGLISH TITLE: HYPOLUTEOIDISM IN DOGS: TREATMENTS IMPLEMENTED IN FRANCE AND EFFECTS ON PARTURITION, LACTATION AND DEVELOPMENT OF REPRODUCTIVE SYSTEM IN PUPS

ABSTRACT:

Hypoluteoidism is characterized by insufficient secretion of progesterone by the corpora lutea during pregnancy. The resulting failure to maintain progesterone concentration above a critical level could lead to fetal resorption as well as frank abortion. Plasma progesterone measurements are regularly performed to diagnose a luteal phase deficiency. Supplementation by oral micronized progesterone may be implemented to maintain a vital pregnancy. In the past, synthetic progestins have been preconized but several studies have shown they could induce unwanted side effects on bitches and pups such as delayed onset of parturition, milk deficiency and sex differentiation abnormalities in pups. This retrospective study includes 72 parturitions from 50 bitches for 376 pups alive at two months, the objective is to assess the effects of supplementation of bitches in micronized progesterone to compare them to those of progestins. Each treatment is different from the others but still based on natural progesterone. Results confirm safety of the therapy: caesarean sections are performed more often within the treated pregnancy but go smoothly and a large part of them are elective C-sections. Milk supply proceeds similarly in both groups. Cryptorchidism has been chosen to represent abnormalities in reproductive organs of pups and its prevalence is not affected by progesterone supplementation as it could be with progestins.

KEYWORDS : LUTEAL PHASE DEFICIENCY, HYPOLUTEOIDISM, CRYPTORCHIDISM, PREGNANCY, PROGESTERONE