

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET**

**INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES**



**Mémoire de fin d'études  
en vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire**

**THEME :**

**L'utilisation des hormones sexuelles en pratique vétérinaire**

**Présenté par :**

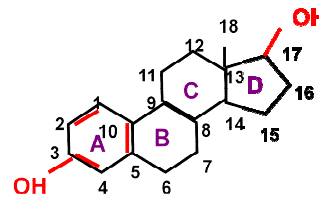
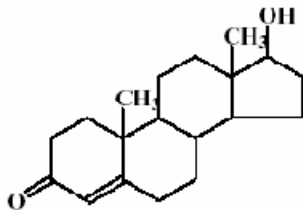
- HADJI Kaouther
- HALIMI Nafissa

**Encadré par :**

Pr:BOUCIF Ahmed

**Année universitaire : 2018 – 2019**

*République Algérienne démocratique et populaire*  
*Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique*  
*Université IBN Khaldoun - Tiaret*  
*Institut des Sciences Vétérinaires*  
*Département de Santé Animale*



*Projet de fin d'études en vue de l'obtention*  
*du diplôme de docteur vétérinaire*

*Sous le thème:*

*Utilisation des hormones sexuelles en pratique*

*Vétérinaire*

*« Etude bibliographique »*

*Présenté par:*

*Melle :HADJIKaouther*

*Melle : HALIMI Nafissa*

*Encadré par :*

*Pr. Boucif A*







## REMERCIEMENTS

*Nos remerciements vont tout d'abord à dieu le  
tout puissant.*

*Au terme de ce travail, nous exprimons nos  
respectueuses gratitudees à notre promoteur  
monsieur BOUCIF. Ahmed pour son précieux  
suivi pour la réalisation de ce mémoire.*

A decorative border composed of pearls and roses. The top and right sides feature a row of large pearls, while the bottom and left sides feature a row of smaller pearls. On the left side, there is a bouquet of roses, including a large white rose, a smaller white rose, and a red rose. On the bottom right, there is a large white rose with green leaves.

## *DÉDICACE*

*JE TIENS À DÉDIER CE MODESTE TRAVAIL À LA  
COMMÉMORATION DE MN PÈRE, QUI M'A TOUJOURS  
FAIT SENTIR QUE SANS ÉTUDES, ON NE POURRA  
JAMAIS AVANCER DANS LA VIE, À MA MÈRE QUI  
M'A OFFERT LA VIE, À MON FRÈRE ABD EL ILLAH  
ET SOEURS AMIRA ,BOUTHINA ET À MES AMIS  
SURTOUT NAFISSA.*

*UNE DÉDICACE PARTICULIÈRE À MA TRES CHÈRE  
COUSINE ASMAA.*

*HADJI Kaouther*

A decorative border composed of pearls and roses surrounds the text. The top and right sides feature a row of large pearls, while the bottom and left sides feature a row of smaller pearls. On the left side, there are several roses, including a large white one and a smaller red one. On the bottom right, there is a large, detailed white rose with green leaves.

## *DEDICACE*

*Louange à « ALLAH », maître de l'univers*

*Paix et salut sur notre prophète « Mohamed ».*

*A mes parents qui ont consenti d'énormes sacrifices pour me voir réussir, pour l'enseignement de la vie et pour l'éducation qu'ils m'ont donnée et tous les conseils et l'encouragement qu'ils n'ont cessés de me prodiguer durant mes études. Je leurs dois reconnaissance et gratitude.*

*A mon seul frère Mustapha, à mes sœurs Zohra, Aïcha et leurs enfants et aussi mes autres sœurs Leïla, Khaoula et Latifa.*

*A toutes mes amies Kaouther, Fadila, Amal, Djihene, Fatima, Abla, Houda, Mebarka et Zahra.*

*A ma cousine Ibtihel.*

*A tous ceux qui j'aime.*

*H. Nafissa*

# Liste des figures

Figure 1 : Action endocrine des hormones .....	4
Figure 2 : Architecture des androgènes.....	6
Figure 3 : Architecture des œstrogènes.....	9
Figure 4 : Métabolisation de la testostérone par aromatisation et réduction.....	9
Figure 5 : Les trois principaux progestagènes de la vache .....	12
Figure 6 : Molécule de la progestérone .....	12
Figure 7 : Molécule du cholestérol.....	15
Figure 8 : Origine du cholestérol.....	15
Figure 9: Biosynthèse des hormones stéroïdes .....	16
Figure 10 : Les étapes successives de la stéroïdogénèse .....	19
Figure 11 : Cellule stéroïdogène : exp : Cellule de Leydig humaine.....	19
Figure 12 : Récepteurs d'hormones .....	21
Figure 13 : Mode d'action des hormones lipophiles.....	25
Figure 14 : Différenciation sexuelle du système reproducteur mâle .....	27
Figure 15: Stéroïdogénèse ovarienne .....	35
Figure 16 : Stéroïdogénèse testiculaire .....	35
Figure 17: Molécule d'Hexestrol .....	42
Figure 18 : Molécule de Diéthylstilbestrol.....	42
Figure 19: Molécule de Dienestrol .....	42
Figure 20: Molécule de Zeranol .....	42
Figure 21 : Molécule d'Acétate de Trenbolone .....	47
Figure 22 : Schéma de l'effet du protocole à base de progestagène sur le cycle œstral de la vache .....	54



Figure 23: Implant CRESTAR® et son applicateur .....	54
Figure 24: Protocole classique CRESTAR® .....	56
Figure 25: Traitement à base d'implants sous-cutanés pour l'induction et la synchronisation de l'œstrus .....	56
Figure 26: Traitement à base de spirales vaginales pour l'induction et la synchronisation de l'œstrus .....	57
Figure 27: Traitement à base d'un dispositif vaginal pour l'induction et la synchronisation de l'œstrus .....	57
Figure 28: Nouveau protocole CRESTAR SO® .....	59
Figure 29: Principe général d'un test rapide permettant d'évaluer la concentration en progestérone dans un échantillon de lait par la méthode ELISA (d'après NEBEL 1988).....	63

# Résumé

Cette étude rentre dans le cadre de la préparation d'un projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de docteur en sciences vétérinaires. Elle nous a permis d'énumérer en premier lieu les gonadostéroïdes et leurs dérivés de synthèse qui sont utilisés actuellement en pratique vétérinaire.

En plus la connaissance des caractéristiques biochimiques et des propriétés pharmacologiques de ces substances nous a aidés en second lieu à relever les indications thérapeutiques et zootechniques prescrites.

Cependant, afin de choisir la meilleure stratégie thérapeutique ou préventive pour l'animal, il est important donc au vétérinaire praticien de bien s'assurer au début que si ces substances sont autorisées dans ce pays et par la suite de bien lire la notice en prenant en considération leurs effets indésirables.

A travers cette étude bibliographique et suite à l'acquisition d'un ensemble de connaissances d'aspect biochimique et pharmacologique des gonadostéroïdes, d'autres travaux d'ordre expérimental seront réalisés à l'avenir afin de se perfectionner d'une part sur le dosage des hormones sexuelles et les tester chez les animaux en élevage Algérien d'autre part soit pour des intérêts thérapeutiques ou zootechniques.

# Sommaire

<b>Introduction .....</b>	<b>01</b>
---------------------------	-----------

## **Première partie:**

### **Premier chapitre: Biochimie des hormones sexuelles**

<b>I. Généralités.....</b>	<b>03</b>
----------------------------	-----------

<b>I.1/ Définitions.....</b>	<b>03</b>
------------------------------	-----------

<b>I.2/ Catégories des gonadostéroïdes.....</b>	<b>03</b>
---	-----------

<b>I.2.1/ Hormones sexuelles male (les androgènes).....</b>	<b>03</b>
---	-----------

<b>I.2.1.1/ Historique de la découverte .....</b>	<b>03</b>
---	-----------

<b>I.2.1.2/ Sécrétion .....</b>	<b>05</b>
---------------------------------	-----------

<b>I.2.1.2.1/ La Testostérone, T .....</b>	<b>05</b>
--	-----------

<b>I.2.2/ Hormones sexuelles femelles.....</b>	<b>07</b>
--	-----------

<b>I.2.2.1/ Les œstrogènes .....</b>	<b>07</b>
--------------------------------------	-----------

<b>I.2.2.2/ Historique de la découverte .....</b>	<b>07</b>
---	-----------

<b>I.2.2.3/ Sécrétion .....</b>	<b>08</b>
---------------------------------	-----------

<b>I.2.2.3.1/ L'Estrone, E1 .....</b>	<b>08</b>
---------------------------------------	-----------

<b>I.2.2.3.2/ L'Estradiol, E2.....</b>	<b>08</b>
--	-----------

<b>I.2.2.3.3/ L'Estriol, E3 .....</b>	<b>10</b>
---------------------------------------	-----------

<b>I.2.2.2/ Les progestagènes .....</b>	<b>10</b>
---	-----------

<b>I.2.2.2.1/ Historique de la découverte de la progestérone.....</b>	<b>10</b>
---	-----------

<b>I.2.2.2.2/Sécrétion .....</b>	<b>11</b>
----------------------------------	-----------

<b>II/ Métabolisme des gonadostéroïdes.....</b>	<b>13</b>
<b>II.1/ Propriétés chimiques des hormones sexuelles .....</b>	<b>13</b>
<b>II.2/ Nomenclature .....</b>	<b>13</b>
<b>II.3/ Biosynthèse des gonadosteroides .....</b>	<b>14</b>
<b>II.3.1/ Origine du cholestérol.....</b>	<b>14</b>
<b>II.3.2/ Le cycle stéroïdien .....</b>	<b>14</b>
<b>II.4/ Circulation et stockage des gonadosteroides .....</b>	<b>17</b>
<b>II.5/ Organes cibles.....</b>	<b>20</b>
<b>II.6/ Les récepteurs des gonadostéroïdes.....</b>	<b>20</b>
<b>II.6.1/Récepteurs des œstrogènes(ER) .....</b>	<b>20</b>
<b>II.6.2/Récepteurs des androgènes (AR) .....</b>	<b>22</b>
<b>II.6.3/ Récepteurs de la progestérone .....</b>	<b>23</b>
<b>II.7/ Mécanisme d'action des gonadostéroïdes .....</b>	<b>23</b>
<b>II.8/ Catabolisme et élimination des gonadostéroïdes.....</b>	<b>24</b>

**Deuxième chapitre: Activités biologiques et control hormonal**

<b>I/ Rôles physiologiques des stéroïdes sexuels .....</b>	<b>26</b>
<b>I.1/ Actions biologiques des androgènes .....</b>	<b>26</b>
<b>I.2/ Actions biologiques des œstrogènes.....</b>	<b>28</b>
<b>I.3/Actions biologiques des gestagènes .....</b>	<b>32</b>
<b>II / Contrôle hormonal des gonadosteroides.....</b>	<b>33</b>
<b>II.1/ Contrôle de la stéroïdogenese ovarienne.....</b>	<b>33</b>
<b>II.2/ Contrôle de la stéroïdogenese testiculaire.....</b>	<b>34</b>

II.3/ Les variations des taux d'hormones sexuelles au cours de la vie.....	37
II.4/ Modulation de l'action des gonadotropines sur la stéroïdogénèse .....	37
II.5/ Effets organisateurs et activateurs des stéroïdes.....	38
II.6/ Mécanismes neurobiologiques du comportement sexuel.....	38

## Deuxième partie :

### Matériels et méthodes :

II/ Utilisation des hormones sexuelles à des fins d'engraissement.....	39
II.1/ Les stimulateurs anaboliques.....	39
II.1.1/ Les œstrogènes.....	39
II.1.1.1/Éthinylœstradiol .....	39
II.1.1.2/ Hexestrol (3,4-bis (p-Hydroxyphényl) hexane) .....	40
II.1.1.3/ Diéthylstilbestrol (DES) (trans-bis- (hydroxy-4 phenyl)-3,4 hexène-3).....	40
II.1.1.4/ Le Dienestrol.....	41
II.1.5/ Le zéranol.....	41
II.1.2/ Les Progestatifs .....	41
II.1.2.1/ Effets pharmacologiques des progestatifs.....	43
II.1.2.2/ Dans le système nerveux central .....	43
II.1.2.3/ Effet périphériques .....	43
II.1.2.4/ Effets centraux.....	43
II.1.2.5/ Pharmacocinétique des progestagènes .....	43
II.1.2.5.1/ L'acétate de médroxyprogestérone (MPA).....	44
II.1.2.5.2/ Acétate de mélangestrol (MLGA) .....	44
II.1.3/ Les androgènes .....	45
II.1.3.1/ Acetate de Trenbolone .....	45
II.1.3.2/ Méthyltestostérone .....	46
II.1.3.3/ 19-nortestostérone .....	46
II.2/ Voies d'administration .....	48
II.2.1/ Les implants.....	48
II.2.2/ La deuxième application.....	48
II.2.3/ Autres voies.....	48
II.2.3.1/ Voie intra musculaire.....	48
II.2.3.2/ Voie percutanée .....	49

<b>II.3/ Méthodes de dépistage des stéroïdes anabolisants .....</b>	<b>49</b>
<b>III/ Utilisation des hormones sexuelles femelles dans la maîtrise des cycles.....</b>	<b>49</b>
<b>III.1/ Les principes actifs utilisés et leur moded'action .....</b>	<b>49</b>
<b>III.1.1/ Lesprogestagènes .....</b>	<b>49</b>
<b>III.1.1.1/ Présentation .....</b>	<b>49</b>
<b>III.1.1.2/ Mode d'action .....</b>	<b>49</b>
<b>III.1.1.3 / Durée d'utilisation .....</b>	<b>49</b>
<b>III.1.2/ L'ajoutd'œstrogènes.....</b>	<b>50</b>
<b>III.1.2.1/ Présentation.....</b>	<b>50</b>
<b>III.1.2.2/Mode d'action .....</b>	<b>50</b>
<b>III.1.3/ Leur association aux progestagènes.....</b>	<b>50</b>
<b>III.1.4/ Modalités de la pose et du retrait des implants etinconvenients .....</b>	<b>52</b>
<b>III.1.5/ Présentation des différents protocoles utilisant un implantdeprogestagène...52</b>	
<b>III.1.5.1/ L'ancien protocole CRESTAR<sup>®</sup> .....</b>	<b>52</b>
<b>III.1.5.1.1/ L'implant sous cutané .....</b>	<b>52</b>
<b>III.1.5.1.2/ Les spirales vaginales .....</b>	<b>55</b>
<b>III.1.5.1.23/ Le dispositif vaginal.....</b>	<b>55</b>
<b>III.1.5.2/ Le nouveau protocole CRESTAR SO<sup>®</sup>.....</b>	<b>58</b>
<b>III.1.5.2.1/ Schémas thérapeutique .....</b>	<b>58</b>
<b>IV/ Utilisation des hormones sexuelles à des fins de diagnostic .....</b>	<b>60</b>
<b>IV.1/ Méthodes de dosage.....</b>	<b>60</b>
<b>IV.1.1/ La méthode radio-immunologique.....</b>	<b>60</b>
<b>IV.1.1.1/ Le principe .....</b>	<b>60</b>
<b>IV.1.1.2/L'avantage et la spécificité de la méthode .....</b>	<b>61</b>
<b>IV.1.2/ La méthode chromatographique .....</b>	<b>61</b>
<b>IV.1.2.1/Le principe.....</b>	<b>61</b>
<b>IV.1.3/ La méthode immuno-enzymatique.....</b>	<b>61</b>

**IV.1.3.1/Avantages..... 62**

**Synthèse des travaux ..... 64**

**Utilisation des hormones sexuelles a de fins d'engraissement..... 66**

**Utilisation des hormones sexuelles a de fins de diagnostic ..... 69**

**Utilisation des hormones sexuelles a de fins de maitrise de cycle sexuel..... 73**

**Conclusion..... 79**

# INTRODUCTION



## Introduction

---

La gestion des performances de reproduction est un objectif technique majeur en élevage laitier. Une des clés principales de la réussite est la précocité de la mise à la reproduction. Or pour ceci faut-il encore que le retour de la cyclicité se fasse rapidement et avec le moins possible d'anomalies. Il est également nécessaire que les femelles expriment l'œstrus correctement et surtout que l'éleveur puisse en détecter les manifestations comportementales. A cet effet, les éleveurs choisissent d'administrer des hormones à leurs animaux et plus particulièrement les bovins de boucherie parce qu'ils peuvent ainsi élever leurs animaux de façon sécuritaire en consommant moins de ressources ce qui à son tour diminue leur empreinte écologique et réduit les coûts.

Plusieurs stimulateurs de croissance hormonaux stéroïdiens ou non sont actuellement autorisés au Canada, aux États-Unis ainsi que dans la plupart des pays hors de l'Europe. Ils sont surtout employés pour accroître le gain de masse des bovins de boucherie à l'exception des veaux destinés à l'abattage chez qui ces stimulateurs sont interdits au Canada ainsi qu'aux États-Unis. Ces substances sont produites naturellement par les animaux et elles sont utilisées par le corps pour réguler les fonctions corporelles et le comportement. Elles sont souvent désignées par le vocable d'anabolisants et ils possèdent les mêmes caractéristiques que ceux employés par les humains dans diverses circonstances.

Connues depuis longtemps, leur usage en élevage animal a débuté durant les années 1950 et il s'est développé dans les années 1960. Néanmoins la présence de résidus d'hormones et de stéroïdes anabolisants dans les aliments tels que la viande ou le lait constitue un risque potentiel pour la santé des consommateurs. Voilà pourquoi les laboratoires proposent des systèmes de test pour la détection d'hormones naturelles et synthétiques et de stéroïdes.

Le débat sur les stimulateurs de croissance n'a plus cours depuis quelques années; l'Europe d'une part et les pays non européens d'autre part demeurant sur leur position respective.

Au Canada, les hormones sont utilisées de façon sécuritaire chez les bovins de boucherie depuis les années 1960 afin de favoriser la croissance des tissus musculaires plutôt que celle des tissus adipeux; ainsi, l'animal prend du poids tout en consommant moins de nourriture.

En 2007, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a confirmé le risque sanitaire des stimulateurs et hormones de croissance en précisant toutefois que sur le plan épidémiologique il n'y avait pas de preuves que la présence de résidus de stimulateurs de croissance dans la viande représentait un risque à la santé humaine. Malgré ça, l'utilisation d'hormones et de stéroïdes anabolisants comme stimulateurs de croissance dans l'élevage

## Introduction

---

dans l'Union européenne est totalement interdite. L'utilisation thérapeutique de certaines hormones à des fins vétérinaires est cependant autorisée.

Quant à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), ils estiment que l'usage des stimulateurs de croissance en production animale est sans risque pour la santé humaine s'ils sont employés conformément aux usages vétérinaires prescrits. Les hormones et anabolisants peuvent être donc administrés en toute légalité comme agents d'engraissement.

Dans une première partie, nous aborderons en préambule quelques rappels sur la biochimie et la biologie des hormones sexuelles mâles et femelles. Dans une deuxième partie, après avoir présenté les formes et les méthodes du dosage des gonadostéroïdes, nous présenterons une synthèse des résultats obtenus afin de déterminer l'intérêt d'utilisation des anabolisants dans le suivi de la reproduction.

Les principaux objectifs de cette étude purement bibliographique résident dans les points suivants :

- Enumérer les différentes catégories d'hormones sexuelles naturelles et synthétiques
- Décrire les techniques du dosage de ces hormones
- Connaître leur mode d'emploi et leurs intérêts sanitaire et économique
- Connaître le risque de leur utilisation en médecine vétérinaire

# PREMIERE PARTIE

**CHAPITRE I**  
**BIOCHIMIE**  
**DES**  
**HORMONES**  
**SEXUELLES**

# Biochimie des hormones sexuelles

---

## I. Généralités :

### I.1/ Définitions

\*Une hormone est une substance chimique sécrétée dans l'organisme et qui agit sur un récepteur du tissu cible pour en modifier le fonctionnement.

\*Une hormone est une molécule ayant les caractéristiques suivantes :

-Elle est sécrétée par un tissu glandulaire spécialisé (figure 1),

-Elle est déversée directement dans le sang (figure 1).

-Elle agit sur une cellule cible ayant des récepteurs sur lesquels elle peut se fixer (figure 1).

-Elle peut agir également sur des cellules cibles appartenant à des tissus différents

-Elle a une action spécifique sur une cellule cible. (J.HAZARD ;L.PERLEMUTER ; 2000).

La branche de la biologie qui s'intéresse aux hormones animales est l'endocrinologie, la «science des sécrétions internes» car les hormones sont déversées dans la circulation sanguine. Le nom hormone a été formé sur une racine grecque (ορμαω) signifiant «j'excite».

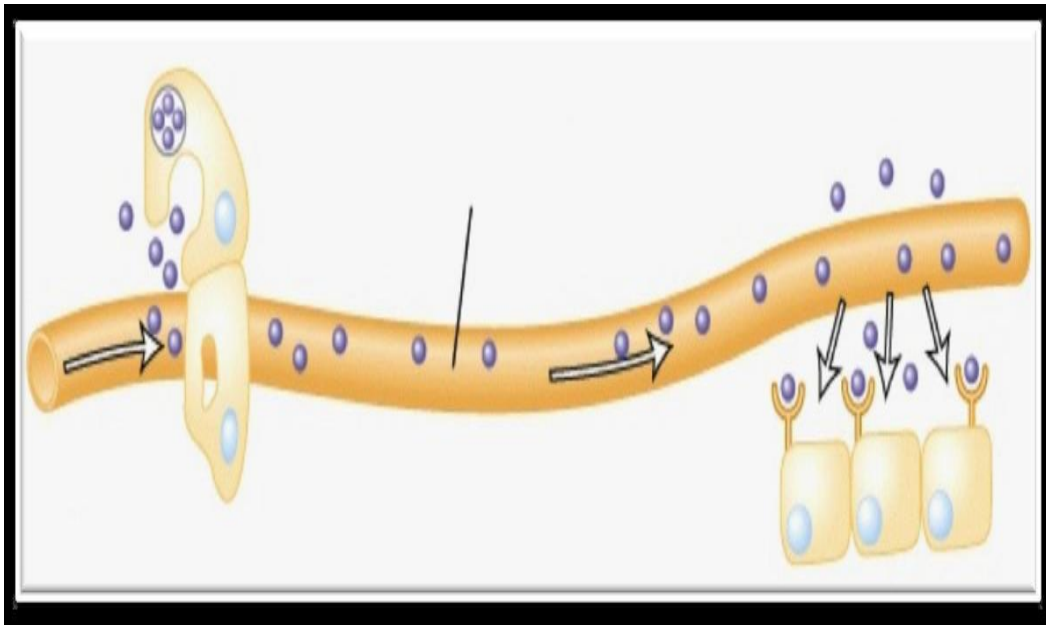
### I.2/ Catégories des gonadostéroïdes:

#### I.2.1/ Hormones sexuelles male (les androgènes) :

##### I.2.1.1/ Historique de la découverte

L'androstérone, première hormone male connue est obtenue par L.C.Mc Gee à partir de testicule de taureau (Figure 2). Puis C.R.Moore,T.F.Gallagher et F.C.Koch parviennent à obtenir pour la première fois un extrait testiculaire actif contenant une hormone sexuelle masculine. Les vrais débuts des hormones males datent de 1931 lorsque A.F.J.Butenandt isole et cristallise l'androstérone à partir de 25000 litres d'urines males. Il obtiendra en 1939 le prix Nobel de chimie pour ses travaux sur les stéroïdes sexuels partagé avec Léopold Ruzicka(Suisse) qui avec son équipe réalise pour la première fois en 1934 la synthèse complète de l'androstérone à partir du cholestérol.

Chez le bétail, la castration a pour effet d'abolir les comportements sexuels et agressifs. L'élément responsable de cet effet fut décrit en 1849 comme un facteur testiculaire transporté par le sang (Berthold, 1849) qui lorsqu'il est injecté restaure le comportement sexuel d'un animal adulte castré (Nissen, 1929). Ce facteur fut ensuite identifié et nommé testostérone (David et al., 1935). La testostérone, véritable hormone male est isolée en 1935 par K.David, à partir du testicule de taureau.



**Figure 1 :** Action endocrine des hormones.

## Biochimie des hormones sexuelles

---

### **I.2.1.2/ Sécrétion**

Les androgènes sont des hormones sexuelles mâles en C19 produites essentiellement par les testicules mais également par les surrénales et les ovaires. Les représentants naturels sont la testostérone, la déhydroépiandrostérone ou DHEA et l'androstènedione.

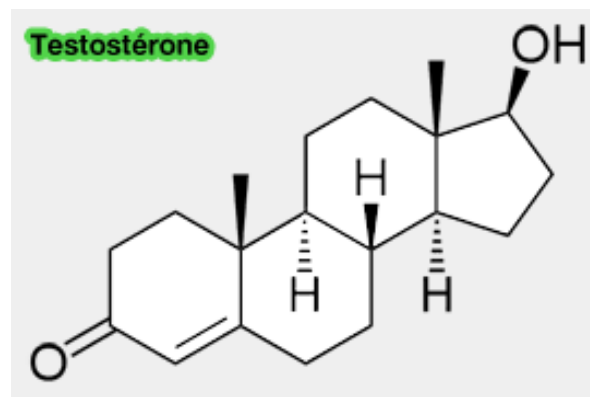
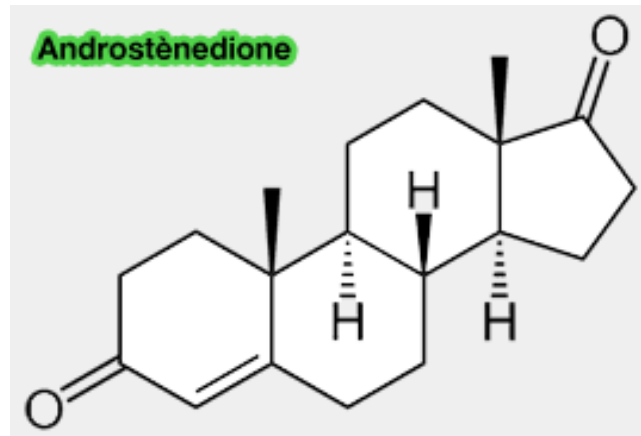
La synthèse de la testostérone se fait à partir de cholestérol dans les cellules de Leydig situées dans les espaces interstitiels des cordons séminifères (Gnessi et al, 2000; Tang et al, 2004).

#### **I.2.1.2.1/ La Testostérone, T**

Cette hormone mâle (androgène) est fabriquée et sécrétée par les testicules mais également par les ovaires et les glandes surrénales (glandes situées au-dessus de chaque rein). La testostérone est une hormone stéroïdienne masculine naturelle (Figure 2) qui stimule le développement et le maintien des caractéristiques masculines. Chez le mâle, la T est fabriquée et sécrétée par les cellules de Leydig des testicules mais également par les ovaires et les glandes surrénales (glandes situées au-dessus de chaque rein). La contribution des androgènes surrénaux peut être non négligeable dans certaines pathologies.

Si la testostérone est l'hormone gonadique majoritaire chez le mâle, elle n'est pas la seule à être synthétisée et capable d'agir sur les tissus cibles. Dans le testicule, le système nerveux et dans d'autres tissus, la testostérone peut être réduite en 5 $\alpha$  dihydrotestostérone par la 5 $\alpha$  réductase (Figure 4). L'œstradiol est également synthétisé chez le mâle suite à la conversion de la testostérone par l'aromatase cytochrome P450 (Simpson et al, 1994). Les taux circulants d'œstradiol proviennent à 15% de la conversion au sein du testicule, le reste provenant de la conversion en périphérie (Simpson, 2000). Ainsi, la testostérone et ses métabolites peuvent chacun jouer un rôle dans la différenciation sexuelle du système nerveux.

A l'inverse, chez la femelle c'est l'œstradiol qui est l'hormone stéroïde gonadique majoritaire bien que les androgènes soient également détectables. Les hormones stéroïdes sont produites dans deux compartiments distincts au sein du follicule ovarien. Dans les cellules de la thèque a lieu la synthèse d'androstènedione (un androgène) qui est ensuite converti par l'aromatase en œstrogènes (Figure 4) dans la granulosa (Bremer, 2010; Young et McNeilly 2010).



**Figure 2 :** Architecture des androgènes.



# Biochimie des hormones sexuelles

---

## **I.2.2/ Hormones sexuelles femelles :**

### **I.2.2.1/ Les œstrogènes**

Les œstrogènes (ou estrogènes) sont des hormones sexuelles féminines primaires jouant un rôle important dans la régulation de nombreux processus physiologiques du système reproducteur tels que l'ovulation, la fécondation, l'implantation de l'embryon et la lactation.

### **I.2.2.2/ Historique de la découverte**

La découverte des premières hormones ovariennes résulte de la collaboration de deux chercheurs : Allen qui est anatomiste et Doisy qui est biochimiste à l'université de Saint Louis (Missouri). à partir de 1923. Les publications d'Allen et Doisy concrétisent le début d'une nouvelle ère dans l'étude de la reproduction féminine. Ce point est plus remarquable qu'aucun des deux hormones n'a de connaissances préalables sur l'ovaire.

Par l'observation d'animaux normaux, les effets de l'ovariectomie et ceux de l'injection d'extrait ovarien et placentaire sur les animaux ovariectomies, ils confirment l'existence d'une hormone qu'ils dénomment œstrone et la dosent en établissant l'unité Allen-Doisy chez le rat. Doisy procédera avec succès en 1930 à la purification du liquide folliculaire. Adolph Friedrich Johan Butenandt médecin allemand de Göttingen (basse saxe) qui a déjà obtenu le prix Nobel de chimie en 1939 se consacre à l'étude des hormones sexuelles féminines. Il réussit à isoler l'œstrone à partir d'urines de femmes enceintes indépendamment de Doisy deux ans avant l'androstérone Enfin Guy Frédéric Marrian annonce qu'il a trouvé d'autres œstrogènes dans les urines de femmes enceintes. Après une phase de scepticisme, il est bien confirmé que les urines contiennent outre l'œstrone (ou folliculine), de l'œstradiol qui est de dihydrofolliculine. Une conférence internationale de standardisation des hormones sexuelles réunit à Londres en 1932 une exceptionnelle brochette de savants de classe internationale qui s'accordent sur un mode d'isolement de l'œstrone à partir d'urines. Lors de discussion sur la rareté du matériel hormonal, Doisy et Butenandt offrent chacun une contribution de 500 mg, lorsqu'un Français alors inconnu, A.Girard, demande timidement si 20g du produit seraient utiles. Il est accueilli avec scepticisme spécialement lorsqu'il sort de la poche de son gilet la substance annoncée à l'état cristallisé ! Il s'avère que cet heureux résultat est dû à l'application d'un nouveau réactif cétonique pour traiter les urines de jument. Il faut toutefois attendre 1935 pour que Doisy et ses collaborateurs découvrent après avoir traité plusieurs tonnes d'ovaires de truie que le véritable œstrogène ovarien est l'œstradiol. Un dérivé actif par voie buccale de cet œstrogène sera synthétisé en 1936 sous le nom d'éthinyl-oestadiol. Il connaîtra une extraordinaire fortune par son utilisation dans les pilules anticonceptionnelles. (J.HAZARD ; L.PERLEMUTER ; 2000).

### **I.2.2.3/ Sécrétion**

Les œstrogènes sont des hormones sexuelles femelles en C18 produites essentiellement par les ovaires. Les œstrogènes naturels ont plusieurs représentants oestradiol 17- $\beta$ , oestrone, oestriol. Le plus représenté est l'œstradiol 17- $\beta$ . Les deux premiers oestrogènes (l'oestrone et l'oestradiol 17  $\beta$ ) sont sécrétés surtout pendant la phase folliculaire par les cellules de la thèque interne et de la granulosa du ou des follicules en maturation (Figure 3).

#### **I.2.2.3.1/ L'Estrone, E1**

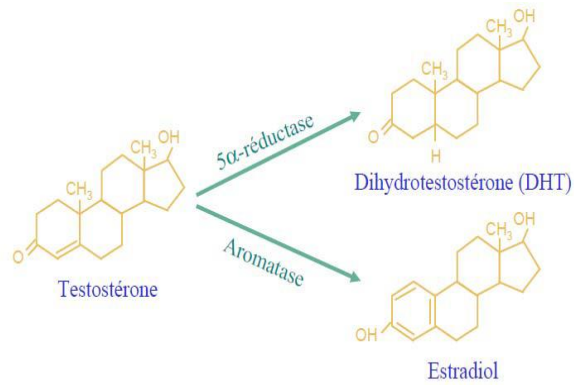
Chez la femelle en âge de reproduction, l'E1 est produit essentiellement par conversion enzymatique de l'androstènedione produite sous l'influence de la LH par les cellules thécales. Sa conversion en E1 a lieu dans les cellules de la granulosa grâce à l'aromatase. L'activité de l'aromatase dépend de la FSH. Par contre chez la femelle âgée et chez le mâle, l'E1 et son sulfate sont le principal œstrogène circulant.

#### **I.2.2.3.2/ L'Estradiol, E2**

Le 17-bêta-œstradiol est une hormone sexuelle naturelle. Chez la femelle en âge de reproduction, l'E2 est produit essentiellement par conversion enzymatique des androgènes (androstènedione et testostérone). Dans le plasma bovin provenant de sang périphérique, les taux de 17-bêta-œstradiol sont très faibles. La concentration en 17-bêta-œstradiol est de l'ordre de 1 à 2 pg/ml chez les veaux et de 1 à 5 pg/ml chez les femelles ayant une activité ovarienne. Les concentrations de l'ordre de 100 à 1000 pg/ml peuvent uniquement être trouvées dans le plasma de femelles gestantes ou d'animaux traités illégalement avec des agents anabolisants. Chez le mâle, l'E2 circulant provient à 20% d'une production testiculaire par les cellules de Sertoli et à 80% de la conversion périphérique des androgènes.



**Figure 3 :** Architecture des œstrogènes.



**Figure 4 :** Métabolisation de la testostérone par aromatase et réduction.

### **I.2.2.3.3/ L'Estriol, E3**

Chez la femelle en âge de reproduction, les très faibles concentrations d'E3 sont produites par hydroxylation hépatique de l'E1 et de l'E2. Au cours de la gestation, l'E3 est produit en quantité massive par l'unité foeto-placentaire. Vu l'absence de 17 hydroxylase dans le placenta et l'absence de 3 $\beta$ hydroxydeshydrogénase chez le fœtus, la production d'E3 dépend d'une collaboration foeto-placentaire. Ainsi, la prégnénolone placentaire est réduite en dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS) dans la surrénale fœtale. La DHAS retourne au placenta où elle est transformée en androstènedione puis en E3.

### **I.2.2.2/ Les progestagènes**

Une substance progestative est par définition un composé capable de maintenir la gestation. Cette propriété est d'ailleurs évaluée chez l'animal par le test du maintien de la gestation chez la femelle gestante et castrée (implantation embryonnaire suivie d'un maintien hormonal). Néanmoins, la plupart des progestatifs synthétiques utilisés en thérapeutique ont perdu cette propriété. Les progestagènes sont des hormones sexuelles femelles en C21 produites par les ovaires, le placenta et les surrénales (Figure 5). Le progestagène le plus important sur le plan physiologique (et par conséquent historiquement le premier connu) est la progestérone. Elle possède les quatre cycles fondamentaux du noyau prégnane et est constituée de vingt et un atomes de carbone, d'une double liaison en C4-C5 et de deux fonctions cétones, l'une en C3 et l'autre en C20. La progestérone est donc la 4-pregnène-3-20-dione, également désignée par le sigle P ou P4. Le chiffre 4 rappelle la présence de la double liaison sur le C4. La progestérone possède six centres d'asymétrie (Figure 6): cinq ont toujours la même orientation, C8, C9, C10, C13, C14. Le sixième situé sur le carbone numéro 17 détermine les isomères. Elle est aisément réduite par des enzymes spécifiques en particulier la 20 ( $\alpha$  ou  $\beta$ )-hydroxystéroïdo-déshydrogénase contribuant à la production de 20( $\alpha$  ou  $\beta$ )-hydroxyprogestérone. Chez la vache, les deux progestagènes essentiels autres que la progestérone sont la 20 $\beta$ -hydroxyprogestérone et la 17 $\alpha$ -hydroxyprogestérone.

#### **I.2.2.2.1/ Historique de la découverte de la progestérone**

La progestérone signifie « qui permet la gestation ». Sécrétée essentiellement par le corps jaune de l'ovaire, la progestérone est d'abord l'hormone responsable du maintien de la gestation (GRAHAM et CLARKE, 1997). En 1898, PRENANT émet l'hypothèse que le corps

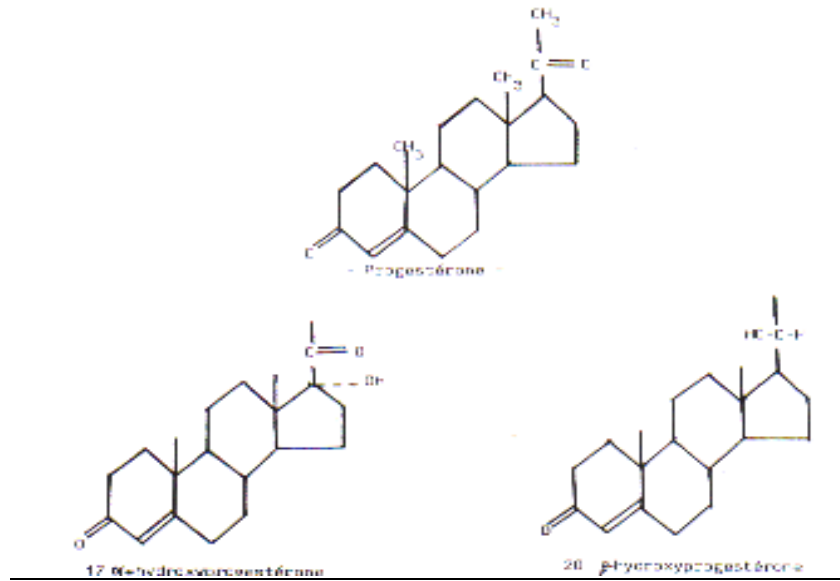
## Biochimie des hormones sexuelles

---

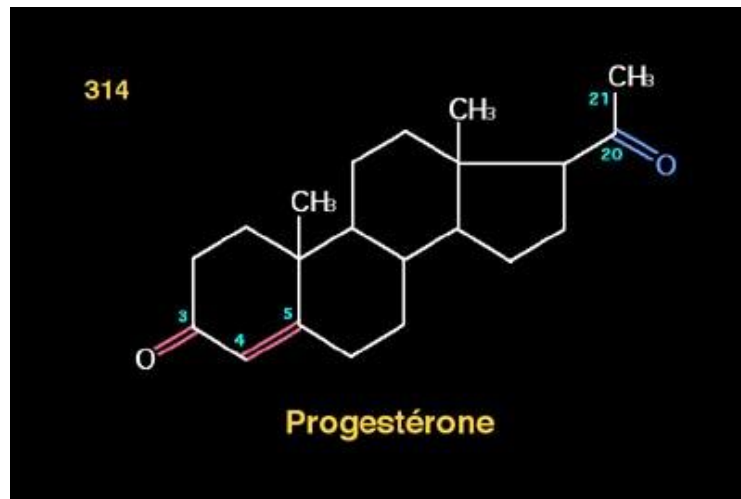
jaune fonctionnait comme une glande à sécrétion interne et en 1903, FRAENKEL démontre que la gestation chez la lapine devient impossible à la suite de l'ablation des corps jaunes après l'ovulation ; celle-ci empêchant la fixation de l'ovule fécondé dans l'utérus. La progestérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la production de GnRH, FSH et LH. L'action inhibitrice de l'ovulation par le corps jaune est à nouveau démontrée par les travaux du physiologiste autrichien Ludwig Haberlandt. Les travaux sont repris en 1929 par CORNER et ALLEN qui parviennent à isoler du corps jaune d'une truie une substance progestagène stable qui a la propriété de dentellier l'endomètre de la lapine ovariectomisée et ainsi de le préparer à la nidation de l'embryon. En 1930, l'allemand CLAUBERG met au point un test servant à quantifier l'activité progestagène et isole ainsi en 1934 la progestérone. Au cours de l'année 1934, Butenandt en Allemagne. O.P. Wintersteiner et W.M. Allen aux États-Unis, isolent la progestérone du corps jaune sous forme cristallisée et en établissent la formule. Butenandt en effectue la synthèse quelques mois plus tard à partir du stigmasterol du soja puis cholestérol. **(J.HAZARD ; L.PERLEMUTER ; 2000)**. Sa structure chimique est établie par BUTENANDT. En 1957, elle est identifiée dans l'ensemble des tissus la produisant le tissu ovarien, les surrénales et le placenta ainsi que dans le sang qui en assure le transport.

### I.2.2.2./ Sécrétion

Deux organes synthétisent et libèrent des progestagènes : les surrénales et surtout l'ovaire. La principale source de progestagènes dans l'organisme est le corps jaune. Toutefois, le stroma ovarien n'est pas complètement dénué de production. L'évolution de l'activité endocrine du corps jaune est parallèle à celle de sa morpho histologie. Les progestagènes sont synthétisés par les cellules lutéales qui ont été le siège au cours de leur formation de remaniements enzymatiques importants. Cette synthèse cesse lors de la lutéolyse. La production de progestagènes par les surrénales ne doit pas être négligée. La contribution des surrénales est relativement importante notamment immédiatement après l'œstrus. En effet, un jour après l'œstrus, la concentration de progestagènes dans les surrénales est de 2,3 µg/g vs 6,4 µg/g dans l'ovaire. Six jours après l'œstrus, cette concentration n'est plus que de 1 µg/g vs 18,1 µg/g dans l'ovaire et est inférieure à 1 µg/g vs 37,7 µg/g dans l'ovaire dix-huit jours après l'œstrus



**Figure 5 :** Les trois principaux progestagènes de la vache.



**Figure 6 :** Molécule de la progestérone.

# Biochimie des hormones sexuelles

---

On comprend mieux l'influence des agressions environnementales sur les teneurs circulantes en progestérone et plus généralement sur l'activité cyclique des femelles. Ceci explique aussi probablement en partie le fait que la reprise de l'activité ovarienne chez les vaches allaitantes soit plus tardive que chez les vaches traites, l'allaitement entraînant une concentration plasmatique en corticostéroïdes supérieure à celle enregistrée chez les vaches traites.

## II/ Métabolisme des gonadostéroïdes

### II.1/ Propriétés chimiques des hormones sexuelles:

Les hormones sexuelles (œstrogène, progestérone, testostérone) sont de nature stéroïdienne. Elles sont sécrétées principalement par les gonades mais aussi par le placenta et les glandes surrénales. Tous les stéroïdes hormonaux naturels ont une structure de base formée de l'accolement de 3 cycles à 6 atomes de carbone A, B et C et d'un cycle D à 5 carbones, formant un ensemble à 17 carbones, dont les valences libres sont saturées par des hydrogènes généralement non représentés (**Gayard**). Ce noyau de base à 17C n'existe pas libre à l'état naturel : noyau sterane ou cyclopentanoperhydrophenantrène.

L'adjonction en C13 d'un 18<sup>ème</sup> atome de C donne le cycle oestrane (C18).

L'adjonction supplémentaire en C10 d'un 19<sup>ème</sup> atome C donne le cycle androstane (C19).

L'adjonction supplémentaire en C17 d'une chaîne à 2 atomes (C20-C21) donne le cycle pregnane (C21). Les groupements méthylés en C18, 19 et la chaîne latérale peuvent être au-dessus du plan de la molécule ( $\beta$ ) ou au-dessous ( $\alpha$ ). Pour les hormones naturelles, la chaîne latérale est en position  $\beta$ . Les rapports des noyaux entre eux varient lorsque l'hydrogène du C5 est en  $\alpha$ , l'articulation A/B est plane (Cis). En revanche, si l'hydrogène est en  $\alpha$ , l'articulation A/B forme un angle (trans). Lorsqu'il y a une double liaison en C4-C5 on retrouve le caractère plan de la structure. Les jonctions B/C et C/D forment une angulation.

### II.2/ Nomenclature

- Les insaturations : la localisation de la double liaison est indiquée par le numéro du premier carbone qui porte la double liaison et par la terminaison « ène » qui remplace la terminaison « ane » Exemple : une double liaison entre C4 et C5 sera annoncée par -4-ène. S'il y a une ambiguïté, le n° du 2<sup>ème</sup> carbone est annoncé entre parenthèses. 5 (10)-ène 7,9 (11)-diène -  
Les substituants : Ils sont précisés par un suffixe ou un préfixe ; lorsqu'il y a plusieurs substituants, le plus important est signalé par un suffixe et les autres par un préfixe (**Gayard**).

## Biochimie des hormones sexuelles

---

La hiérarchie des fonctions est la suivante : acide > lactone > ester > aldehyde > cétone > alcool > amine > ester. Epi ou iso désigne l'inversion d'un substituant. L'élimination d'un CH<sub>3</sub> est indiquée par le préfixe Nor. Exemples : 17 $\beta$ -oestradiol : Estr-1, 3,5 (10)-triène-3-17 $\beta$ -diol  
Testostérone : Androst-4-ène-17 $\beta$ ol-3-one Progestérone : Pregn-4-ène-3,20-dione.

### II.3/ Biosynthèse des gonadostéroïdes

Le précurseur fondamental des stéroïdes est le cholestérol (figure). Les stéroïdes ont un poids moléculaire aux environs de 300 daltons; ils ont donc une petite taille.

#### II.3.1/ Origine du cholestérol :

Le cholestérol (27C) synthétisé in situ (à partir de l'acétate) ou d'origine plasmatique (transporté par les lipoprotéines de basse densité ou LDL) est le précurseur des stéroïdes. Les cellules stéroïdogènes (figure 7) sont capables d'effectuer la biosynthèse du cholestérol à partir de l'acétyl-coenzyme A (CoA). Par l'intermédiaire de l'Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-CoA (HMGCoA). Cependant cette capacité est limitée et les besoins de la cellule en cholestérol sont assurés par les esters du cholestérol véhiculés par les lipoprotéines de basse densité (LDL). Les lipoprotéines de haute densité jouent un rôle mineur sauf chez le rat (**Gwynne G T et al... 1982**). Le cholestérol synthétisé in situ ou d'origine plasmatique est soit estérifié à des acides gras par l'acyl cholestérol acyl transférase (ACAT) et stocké dans les globules lipidiques (liposomes) des cellules stéroïdogéniques soit transporté stéroïdogénèse (Figure 8) jusqu'à la membrane interne des mitochondries où va avoir lieu la première étape de la stéroïdogénèse. (**Gilbert Bonnes ; al...; 2005**.)

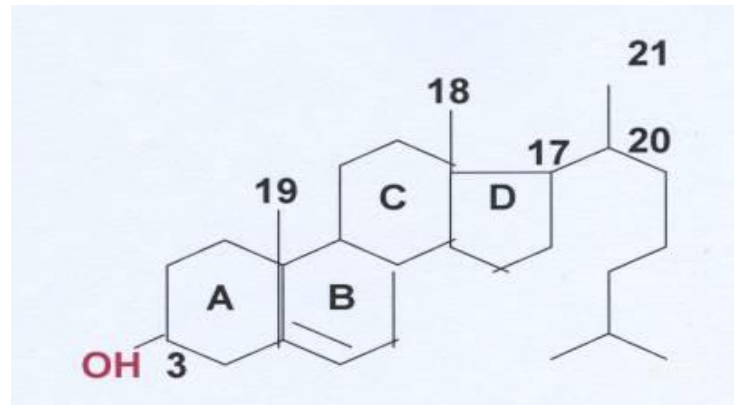
#### II.3.2/ Le cycle stéroïdien

Dans les gonades, les voies métaboliques conduisant à la synthèse et à la sécrétion des hormones sexuelles (progestérone, testostérone, œstrone, œstradiol...) ont pour origine le cholestérol capté des lipoprotéines plasmatiques. L'enzyme-clé est le cholestérol 20,22 hydroxylase qui est activée spécifiquement sous l'effet des gonadostimulines.

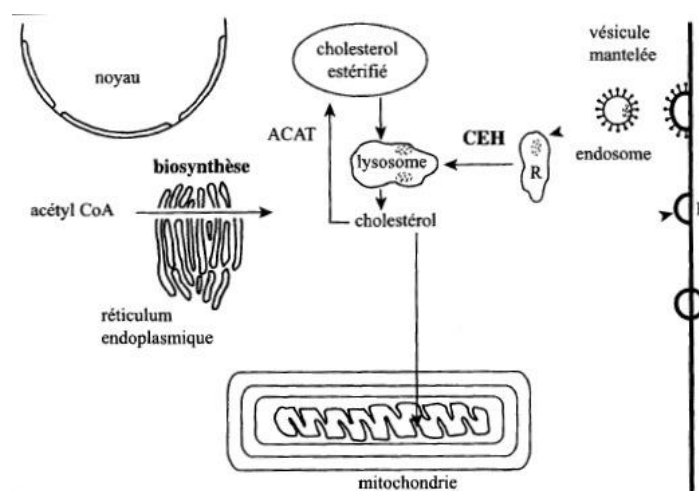
La voie métabolique comporte deux desmolases qui réduisent le squelette carboné à 19 Carbones. Des enzymes spécifiques permettent la réduction de la fonction cétone en 17 (testicules, ovaires) et

L'aromatisation du cycle A (ovaires, placenta, peau, tissu adipeux).



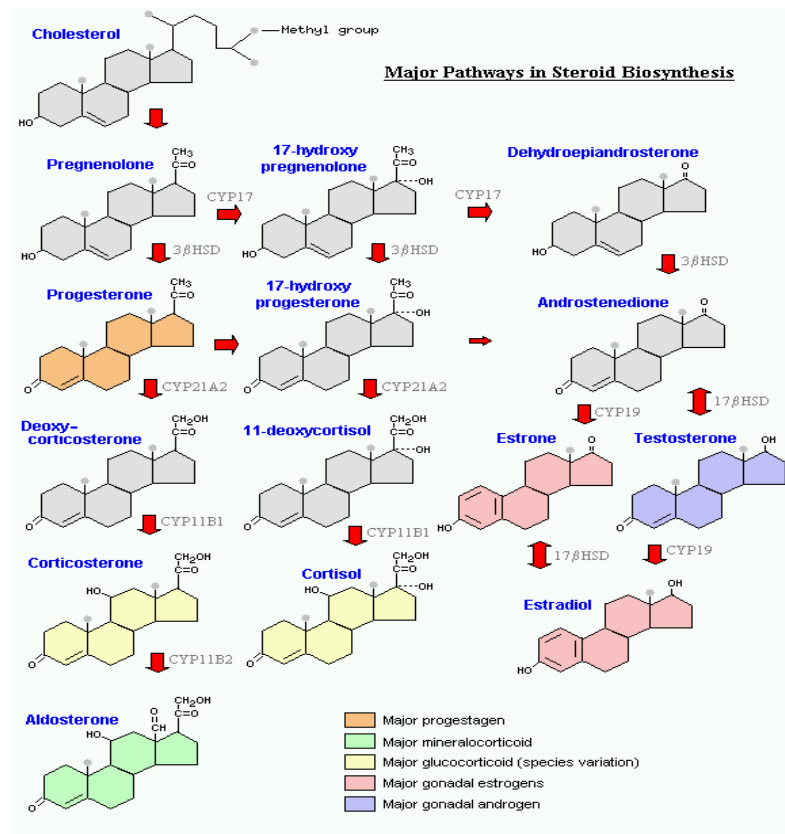


**Figure 7 :** Molécule du cholestérol



**Figure 8 :** Origine du cholestérol.

(**CEH** : Cholestérol Ester Hydrolase ; **ACAT** : Acyl Cholestérol Acyl Transférase)



**Figure 9:** Biosynthèse des hormones stéroïdes ( Boron and Boulpaep, 2003).

## Biochimie des hormones sexuelles

---

Le cholestérol subit une série de transformations enzymatiques avant d'aboutir aux produits terminaux. La plupart des enzymes mis en jeu appartiennent à la famille des oxygénases cytochromes P450. **(J.HAZARD ; L.PERLEMUTE; 2000)**

Les étapes successives de la stéroïdogénèse (figure 9) à partir du cholestérol font intervenir en premier lieu le cytochrome P-450SCC (*Side-Chain Cleavage*) (EC 1.14.15.6) (étapes 1 et 2) présent dans la membrane interne des mitochondries qui convertit le cholestérol en prégnénolone par coupure de la chaîne latérale. La prégnénolone sort de la mitochondrie pénètre le réticulum endoplasmique où elle est ensuite convertie en progestérone par les  $\Delta^5$ - $\Delta^3$ -hydroxystéroïde-deshydrogénases  $\Delta^5$ - $\Delta^4$ -isomérases ( $\Delta^3$ -HSD) (EC 1.1.1.51) (étape 5). Les progestagènes se situent dans l'ensemble des dérivés du cholestérol. Ils sont les précurseurs de tous les stéroïdes surrénaliens et gonadiques mâles et femelles : minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes, androgènes et œstrogènes.

La biosynthèse des androgènes une chaîne qui met en jeu un système enzymatique en cascade: au niveau de la mitochondrie a lieu le clivage de la chaîne latérale du cholestérol pour obtenir de la prégnénolone qui sera ensuite métabolisée en testostérone dans le réticulum endoplasmique lisse (Figure 10). Ainsi chez le mâle, la majeure partie de la testostérone est produite par le testicule (95%) mais une petite quantité est aussi produite par les glandes surrénales. La synthèse des œstrogènes se fait par l'intermédiaire des androgènes qui constituent ainsi leur précurseur. Cependant une faible quantité d'androgènes est sécrétée directement par les ovaires, ils n'ont toutefois pas d'action physiologique nette étant donné l'action anti-androgènes des œstrogènes et de la progestérone. **(Bernard MAUNAND; 2002).**

### II.4/ Circulation et stockage des gonadostéroïdes

Les hormones sexuelles sont libérées dans le sang circulant où elles se retrouvent sous deux formes : une forme libre et une forme liée aux protéines. D'une manière générale, les protéines porteuses augmentent la solubilité des stéroïdes dans le plasma et constituent un réservoir circulant d'hormones. Du fait de leur capacité de liaison relativement importante, elles protègent vraisemblablement contre des changements soudains et brutaux de niveau plasmatique. De plus, on pourrait concevoir que ces protéines protègent les tissus contre les concentrations élevées de progestérone, cependant nécessaires au niveau des tissus cibles.

## Biochimie des hormones sexuelles

---

Ceux-ci sont caractérisés par la présence de protéines réceptrices ayant une affinité pour les stéroïdes supérieure à celle des protéines de transport et au niveau desquels les hormones liées deviennent disponibles après dissociation. Il existe un équilibre entre la forme libre, seule biologiquement active et la forme liée qui sert de matériel de réserve.

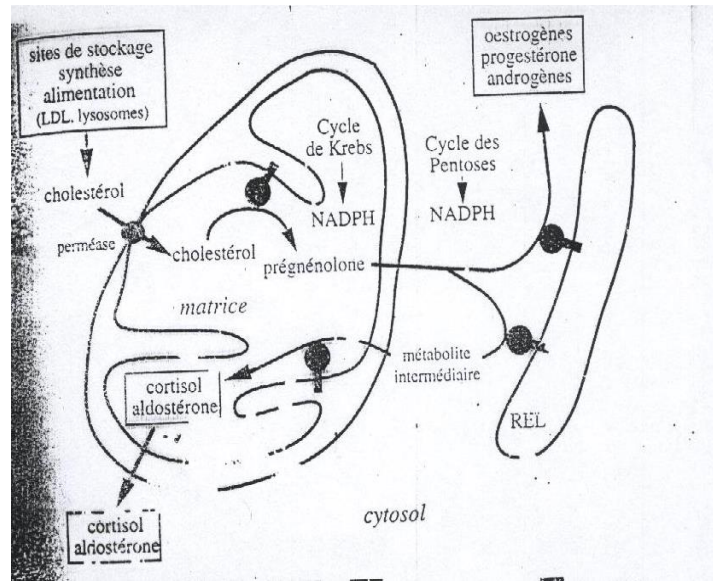
Le taux de sécrétion des stéroïdes ovariens varie considérablement durant le cycle sexuel et il est directement relié aux taux de production par les ovaires. Ces composés ne sont pas stockés: ils sont sécrétés dès qu'ils sont synthétisés. Alors qu'ils ont la capacité de se stocker dans le tissu adipeux en raison de leur liposolubilité.

Pour la progestérone, la forme libre est la seule active. Du fait de sa nature lipidique, elle a une solubilité réduite dans le plasma sanguin et ne représente qu'environ 5 à 10% de l'hormone circulante. Néanmoins ce pourcentage varie au cours du cycle.

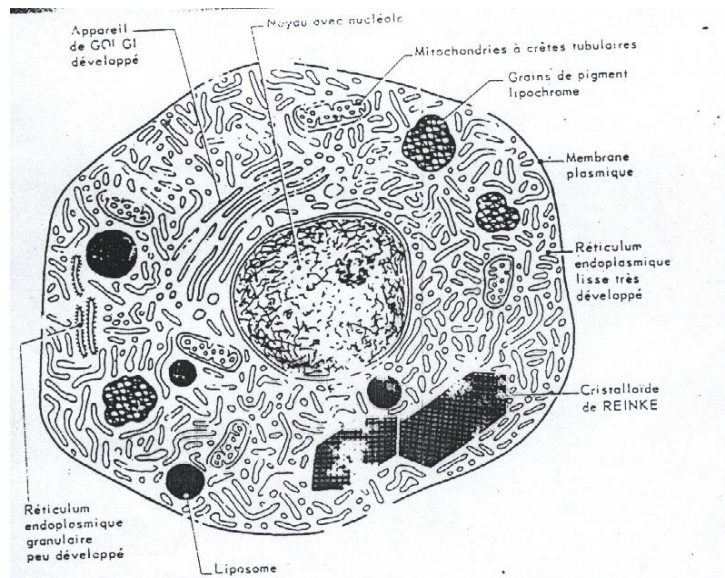
La forme liée, inactive représente l'essentiel de l'hormone circulante (environ 90 à 95%). Le transport sanguin se fait sous forme liée à des protéines synthétisées par le foie tel que l'albumine. Cette protéine de transport est commune à tous les stéroïdes, son affinité pour les hormones stéroïdes est cependant généralement faible.

La progestérone est surtout fortement liée à une protéine de transport (*Cortisol Binding Globuline (CBG)* ou *Transcortine*). Cela lui confère une bonne stabilité et permet ainsi un délai entre le moment du prélèvement et le dosage lors d'échantillonnage.

A noter que la progestérone et le cortisol se lient à la CBG avec une affinité presque égale. Le taux de clairance métabolique de la progestérone est inversement proportionnel à l'affinité de sa liaison à la CBG. Elle constitue un stock circulant de progestagènes, volant régulateur de la quantité hormonale immédiatement disponible pour les tissus. On estime la quantité totale de progestérone stockée dans le tissu adipeux de l'ordre de 10 mg pour un animal de 500 kg, ce qui représente une réserve considérable.



**Figure 10 :** Les étapes successives de la stéroïdogénèse.



**Figure 11 :** Cellule stéroïdogène : exp : Cellule de Leydig humaine

## **II.5/ Organes cibles**

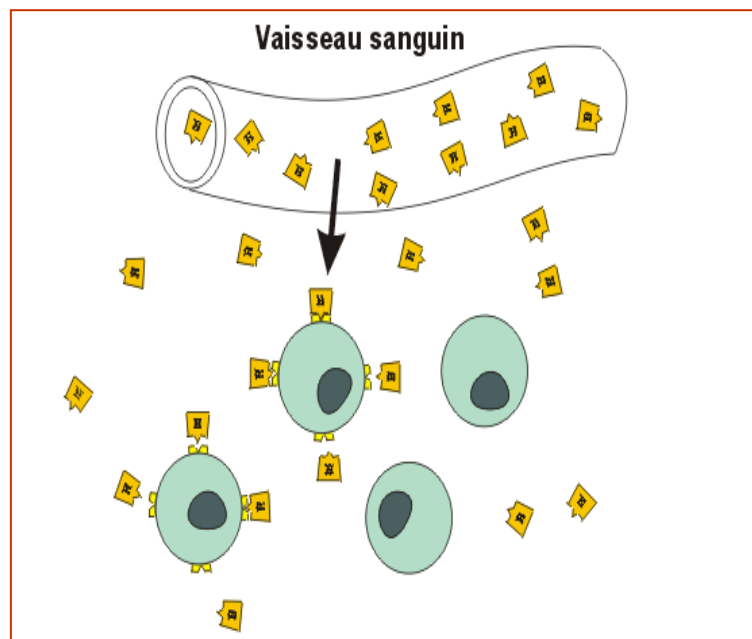
Les organes cibles des hormones stéroïdiennes sont extrêmement variés. Les hormones sexuelles (E2, P et T) participent à la fonction de reproduction. On les retrouve en grande quantité dans les glandes mammaires, les ovaires, le vagin et l'utérus chez les mammifères ou le foie et l'oviducte chez les organismes ovipares.

## **II.6/ Les récepteurs des gonadostéroïdes**

Les hormones sexuelles induisent leurs effets par fixation et activation sur des récepteurs qui leur sont propres. Ces récepteurs sont principalement localisés au niveau de l'utérus, du vagin, de la glande mammaire et de l'hypophyse. Le récepteur des hormones sexuelles est une protéine cytoplasmique. Les récepteurs nucléaires, médiateurs intracellulaires de l'action des hormones constituent donc d'importantes cibles pharmacologiques et la compréhension de leur mode d'action suscite un grand intérêt. La fixation de l'hormone sur son récepteur est un phénomène saturable. Il existe beaucoup d'interférences entre les récepteurs des hormones sexuelles. La progestérone peut se lier au récepteur des androgènes et à ce titre, elle est un androgène faible. Certains androgènes se lient au récepteur des œstrogènes et imitent l'action de ces hormones dans l'utérus. D'autre part, il existe une étroite similarité entre les séquences des éléments de réponse aux hormones. Ceci expliquerait pourquoi, dans certaines circonstances, quelques hormones exercent des actions croisées. L'étude détaillée de la pharmacologie des récepteurs nucléaires a permis de mieux comprendre les bases structurales et fonctionnelles de leur régulation par des ligands agonistes ou antagonistes.

### **II.6.1/ Récepteurs des oestrogènes (ER)**

Les récepteurs des œstrogènes (ERa et b) sont les récepteurs de l'hormone sexuelle féminine. L'œstradiol joue un rôle très important dans une grande variété de tissus comme la glande mammaire, l'utérus, la moelle osseuse, l'os et le système cardiovasculaire. Les récepteurs ERa sont surtout exprimés dans l'utérus, le foie, les reins et le cœur alors que ERb est plutôt exprimé dans l'ovaire, la prostate, les poumons, le tractus intestinal et les systèmes hématopoïétiques et nerveux central (**Kuiper et coll., 1997**).



**Figure 12 :** Récepteurs d'hormones.

Ils sont également co-exprimés dans un certain nombre de tissus comme la glande mammaire, la thyroïde, la moelle osseuse et certaines régions du cerveau.

Quoique ayant des mécanismes similaires d'action, des différences existent dans leur pharmacologie et dans leur capacité à activer les gènes cibles ce qui suggère que ces effets et mécanismes d'action récepteurs ont des rôles différents comme l'a démontré l'étude des souris dans lesquelles les gènes codant pour chacun de ces récepteurs ont été inactivés (**Couse et coll., 1997**). Ainsi quand les deux récepteurs sont co-exprimés, ERb possède une action inhibitrice sur la capacité de ERa à activer ses gènes cibles. De même, ERb a été montré comme capable de bloquer l'effet activateur de ERa sur la prolifération dans la glande mammaire, l'utérus ou la prostate (**Pettersson et coll., 2000**).

La grande majorité des ligands environnementaux de ces récepteurs sont des molécules agonistes et ont une meilleure affinité pour ERa. Cependant, certaines molécules ont une meilleure affinité pour ERb. C'est le cas de phyto-œstrogènes comme la génistéine (chez les mammifères). Enfin, certaines molécules ont une activité agoniste sur ERa et antagoniste sur ERb C'est le cas de pesticides comme le méthoxychlore ou le chlordécone (**Le Maire et coll., 2010**). Ceci illustre bien le fait que de nombreuses molécules toxiques peuvent avoir des effets tissus-spécifiques marqués ce qui rend la comparaison in vitro in vivo très complexe.

### **II.6.2/ Récepteurs des androgènes (AR)**

Les récepteurs des androgènes sont les récepteurs des hormones sexuelles mâles : la testostérone et son métabolite, la dihydrotestostérone. L'AR est principalement exprimé dans le testicule et il est présent dans la prostate, les glandes surrénales, les reins, le cerveau et l'hypophyse. Le rôle du récepteur AR dans les organes mâles est très similaire à celui des récepteurs ER dans les organes femelles. Les androgènes comme la testostérone ou la dihydrotestostérone sont des agonistes. La grande majorité des ligands environnementaux de ce récepteur sont des molécules antagonistes (**Paris et coll., 2002 ; Korner et coll., 2004**). Très peu d'androgènes environnementaux sont des agonistes excepté le retardateur de flamme bromé TBECH (**Khalaf et coll., 2009**).



### **II.6.3/ Récepteurs de la progestérone**

Ce sont principalement les LDL qui pénètrent dans la cellule lutéale en se liant à des récepteurs spécifiques situés à la face externe de la membrane plasmique. La fixation des lipoprotéines à leurs récepteurs est suivie d'une internalisation de l'ensemble par endocytose de vésicules à clathrine (figure 12).

Les complexes LDL-R se dissocient dans les lysosomes et le cholestérol est séparé de la partie peptidique des lipoprotéines par action du cholestérol ester hydrolase (CEH) (EC 3.1.1.13).

Le récepteur de la progestérone est une protéine cytoplasmique codée par un seul et même gène possédant deux promoteurs distincts produisant neuf copies différentes via différentes réorganisations. Quatre protéines isoformes du récepteur ont été repérées dans différentes espèces. Ces formes sont responsables de la régulation de la transcription du gène cible soit par activation de la transcription pour l'isoforme PR-B soit par inhibition de la transcription via la répression de l'isoforme PR-B par l'isoforme PR-A.

Le récepteur PR-A est majoritairement présent dans l'ovaire et le tractus génital. Le récepteur PR-B est exprimé dans la glande mammaire.

A noter que la progestérone semble favoriser le turnover de son récepteur. En effet, en général le nombre de récepteurs à la progestérone disponibles est sous la dépendance dans la plupart des tissus, des œstrogènes, des facteurs de croissance et de l'AMPc mais ce nombre a tendance à diminuer en réponse à la progestérone ce qui explique la nécessité du maintien d'un certain taux d'œstrogène pour permettre la poursuite de l'induction des récepteurs à la progestérone tout au long de la gestation.

### **II.7/ Mécanisme d'action des gonadostéroïdes**

Les stéroïdes sont de petites molécules liposolubles qui peuvent facilement traverser la paroi cellulaire et se lier aux récepteurs situés à l'intérieur (Figure 13). Elles y forment alors des complexes qui pénètrent dans le noyau cellulaire pour influencer sur les mécanismes génétiques et déclencher une réaction cellulaire. Le mode de sécrétion des gonadostéroïdes est mal connu. On ignore s'il s'agit d'une simple diffusion du stéroïde au travers de la membrane plasmique ou d'un passage transmembranaire sous forme associée à des molécules protéiques ou lipidiques. Les gonadostéroïdes, hormones liposolubles sous leur forme libre passent aisément la membrane cytoplasmique des cellules cibles pour aller se fixer sur leurs récepteurs. Une fois activé, le récepteur migre jusqu'au noyau et initie la transcription de gènes cibles correspondants (Figure 13).

## Biochimie des hormones sexuelles

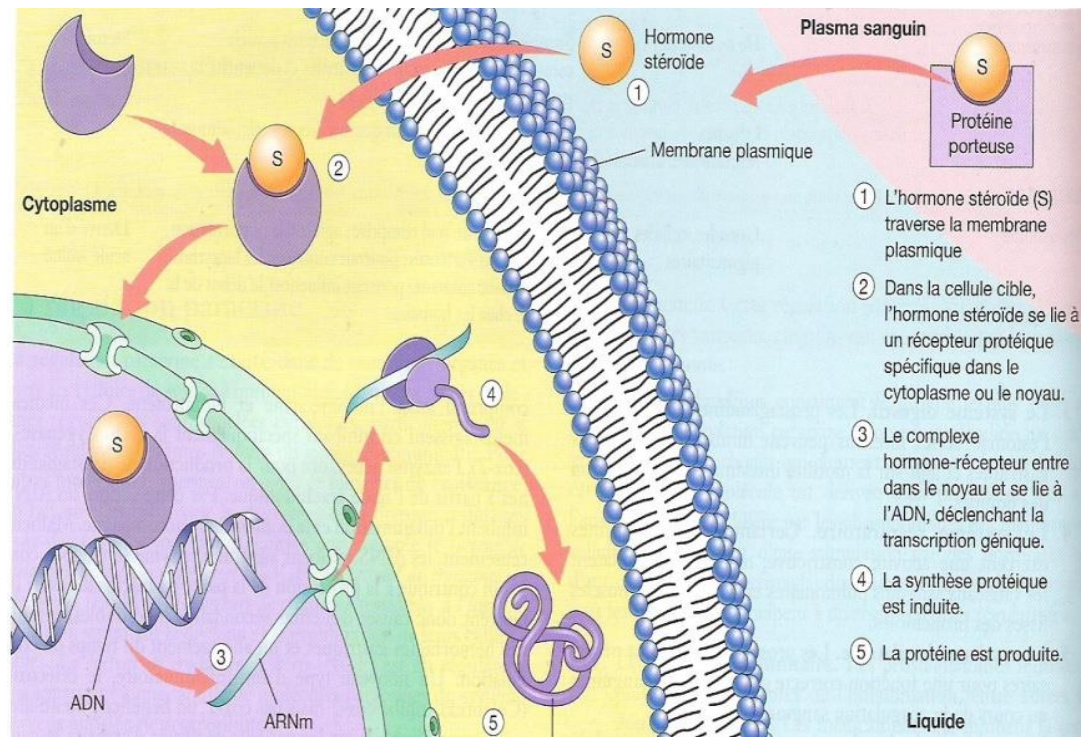
---

La régulation de l'activité du stéroïde se fait à la fois au niveau de la synthèse de celle-ci mais aussi au niveau de son expression, de son activation et de l'activation de son récepteur. Le récepteur a en outre une affinité importante pour son ligand ce qui lui autorise un bon fonctionnement même à des doses faibles du stéroïde. Le récepteur est alors activé lors de la fixation de son ligand et agit comme un facteur de transcription nucléaire dans les tissus cibles.

### **II.8/ Catabolisme et élimination des gonasostéroïdes**

Le catabolisme des hormones sexuelles se fait dans le foie qui participe au métabolisme de ces stéroïdes sexuels et synthétise les protéines transporteuses. Ce catabolisme met en jeu essentiellement des réactions d'hydroxylation au niveau des noyaux et des chaînes latérales ainsi que des réductions. Les hormones sexuelles sont excrétées dans l'urine sous forme de glucuronides ou de sulfates. Ces catabolites deviennent alors inactifs et hydrosolubles ce qui permet leur élimination soit dans les urines soit dans les fèces par l'intermédiaire de la bile. Ces conjugaisons se déroulent essentiellement dans le foie. Les métabolites urinaires que l'on peut doser sont définitivement éliminés. Le prégnanediol est le principal métabolite de progestatif retrouvé dans l'urine humaine ou animale. Ceux passant dans les fèces sont au contraire pour la plupart réabsorbés par le biais du cycle entéro-hépatique. Certains stéroïdes synthétiques (tels que les dérivés de la 17<sub>-</sub>hydroxyprogestérone) ont une activité progestative et ils échappent au métabolisme hépatique. Administré par voie orale, le stéroïde devient inefficace car le foie le métabolise activement en plusieurs composés. Les reins, l'utérus, le placenta et la peau peuvent aussi prendre part à son catabolisme mais à un degré moindre. Le métabolisme global d'une hormone est quantifié par sa clairance métabolique c'est-à-dire le volume de plasma qui est épuré de cette hormone de manière irréversible par unité de temps. Cette épuration englobe tout métabolisme irréversible de même que toute excrétion qu'elle soit urinaire, fécale, cutanée ou pulmonaire.

La clairance est déterminée en partie par l'affinité de liaison aux protéines vectrices. Ainsi les variations de concentration de ces protéines se reflètent en des variations inverses de clairance. La clairance des hormones stéroïdes est élevée. Elle est de l'ordre de 1 litre/minute pour la progestérone qui est donc rapidement éliminée de la circulation sanguine.



**Figure 13 :** Mode d'action des hormones lipophiles.



**CHAPITRE II**  
**ACTIVITES**  
**BIOLOGIQUES**  
**ET CONTROLE**  
**HORMONAL**

# Activité biologique et contrôle hormonal

---

## I/ Rôles physiologiques des stéroïdes sexuels

Les hormones Stéroïdiennes remplissent trois fonctions fondamentales :

- Elles permettent et favorisent le développement physique, sexuel et mental;
- Elles permettent et favorisent l'ajustement du niveau de performance; en l'absence de certaines hormones, les organes et les systèmes organiques deviennent incapables de modifier leur niveau d'activité pour répondre aux besoins de l'organisme;
- Elles sont nécessaires au maintien de certains paramètres physiologiques tels que la pression osmotique et le taux de glucose sanguin.

### I.1/ Actions biologiques des androgènes

Les androgènes naturels ou synthétiques permettent de stimuler ou de contrôler le développement et le maintien des caractéristiques masculines en se liant aux récepteurs des androgènes. Les androgènes et plus particulièrement la Testostérone et la DHT jouent un rôle essentiel :

- **Effets sur la différenciation sexuelle pendant l'embryogenèse** (figure 14):

Au cours du développement, le testicule fœtal a un rôle morphogène et exerce un contrôle sur la différenciation des conduits génitaux et la sexualisation de l'hypothalamus.

- La différenciation et développement des canaux de Wolff en épидидymes, canaux déférents et la régression des voies génitales femelles dérivées des canaux de Müller sont induits par la testostérone et la différenciation du sinus uro-génital en phénotype masculin par la DHT.

Par conséquent tout déséquilibre en particulier un excès d'hormones androgènes détermine une perturbation de la différenciation des voies génitales externes (syndrome de pseudohermaphrodisme).

-Le mécanisme de la descente testiculaire (Figure 14),

-Le développement des organes génitaux nécessaires à la fertilité,

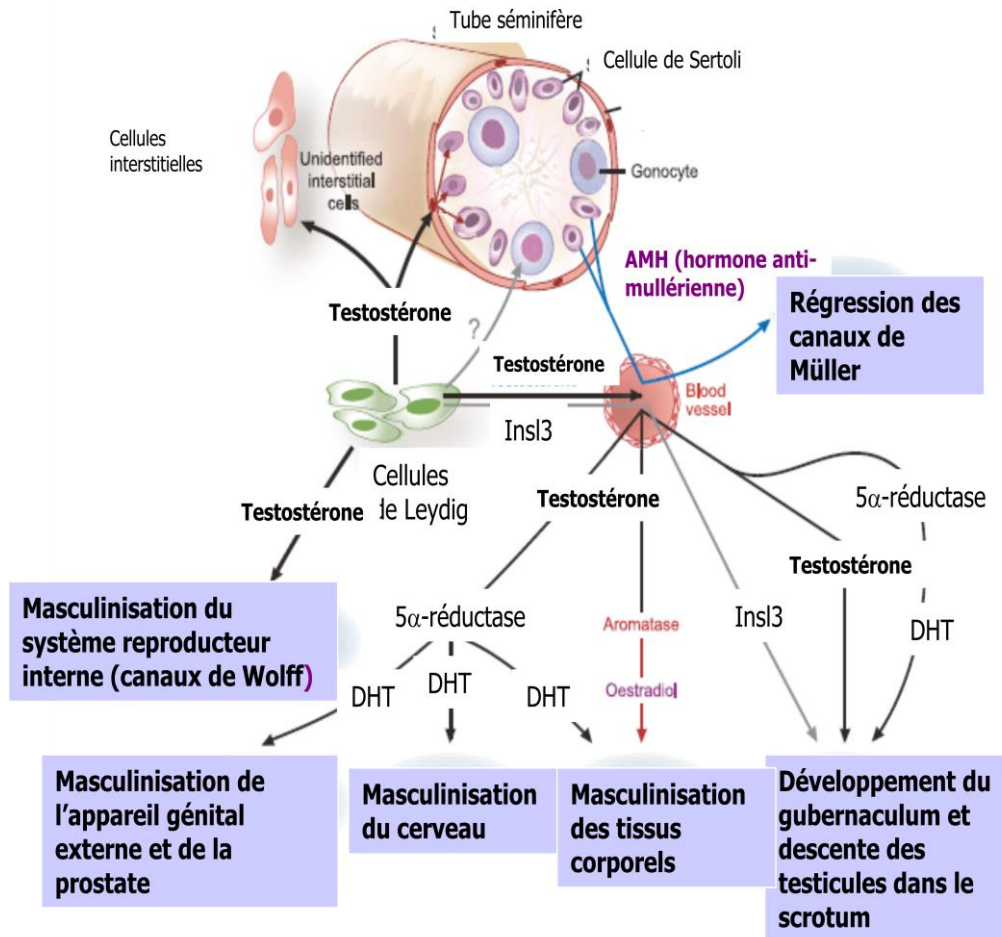
-l'apparition et le développement des caractères sexuels secondaires du mâle (développement du pénis, de la prostate, des vésicules séminales, de la pilosité, la libido et modification de la voix),

- **Effets gamétotropes**

-Indispensables mais pas suffisants pour l'induction et le maintien de la spermatogenèse (FSH aussi indispensable)

-Rôle dans la maturation des spermatozoïdes au niveau de l'épididyme

- La fabrication des œstrogènes (la testostérone est un précurseur des œstrogènes),



**Figure 14 :** Différenciation sexuelle du système reproducteur mâle

## Activité biologique et contrôle hormonal

---

- **Effets virilisants**

- Développement et maintien des caractères sexuels masculins primaires et secondaires (ex: stimulation lente de la croissance prostatique chez le mâle adulte (DHT)),
- Pouvoir androgénique (Ra): évalué en comparant l'effet d'une substance test à celui de la testostérone sur le volume de la prostate et des vésicules séminales chez le rat castré.

### **Effets anabolisants**

- Hypertrophie musculaire (hypertrophie des fibres musculaires pas de prolifération):
- Augmentation de la synthèse de protéines et donc développement de la masse musculaire,
- Augmentation de la croissance staturale suivie de la fusion des cartilages de conjugaison,
- Hypertrophie rénale : Rétention azotée par diminution de l'excrétion de l'azote urinaire,
- Stimulation de l'érythropoïèse,
- Pouvoir myotrope (Rm): Evalué en comparant l'effet d'une substance test à celui de la testostérone sur le volume du muscle «elevatorani» chez le rat castré,
- Fonctionnement des glucides (sucres),
- Développement de certains tissus de l'organisme (lipides, os),
- Effets sur le comportement : Stimulation de la libido,
- Effets sur l'axe Hypothalamo-Hypophysio-Testiculaire : Stimulation du rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de GnRH et LH.

Chez la femelle, le rôle biologique de la T est de favoriser l'atrésie folliculaire (un follicule dont la capacité d'aromatation est diminuée et qui donc n'arrive pas à aromatiser tous les androgène évolue vers l'atrésie).

### **I.2/ Actions biologiques des œstrogènes**

Les œstrogènes sont des hormones naturelles dites « féminisantes ». Elles sont sécrétées plus particulièrement par les ovaires. Elles sont produites aussi en petite quantité par les testicules chez le mâle par les glandes surrénales, les glandes mammaires ou encore par les tissus graisseux. Les œstrogènes naturels sont composés de trois hormones principales : le 17 B-Œstradiol, l'estrone et l'oestriol. A concentration égale, l'E2 exerce un effet biologique plus puissant que l'E1 qui lui est plus puissant que l'E3.



## Activité biologique et contrôle hormonal

---

La fonction biologique de l'E1 n'est que spéculative mais elle pourrait être en rapport avec un effet régulateur qu'exercerait la conversion de l'E1 en E2 pour ajuster le degré d'estrogénisation. L'E2 peut être converti réversiblement en E1 et en E1-sulfate. Ce sulfate est le métabolite quantitativement le plus important dans la circulation dont la conversion enzymatique a lieu dans le foie. Le rôle biologique de l'E3 est inconnu. Les concentrations d'E3 augmentent fortement au cours de la gestation et sont donc le reflet de la coopération foeto-placentaire. C'est la raison pour laquelle le dosage de l'E3 a pendant longtemps été utilisé pour suivre les gestations à risque.

Les principales fonctions des œstrogènes sont comme suit :

### **Effets physiologiques**

#### **a. Effets périphériques génitaux : Effets mitotiques sur les muqueuses**

-Muqueuse vaginale: augmentation de la prolifération de la muqueuse avec amélioration de la trophicité.

-Muqueuse utérine: Effet prolifératif. Les œstrogènes aident l'utérus à nourrir le fœtus en développement,

-Muqueuse vésicale: importance d'une oestrogénothérapie de l'incontinence urinaire par action sur le trigone vésical du  $17\beta$ -œstradiol col utérin: ouverture de l'exocol.

-Augmentation de sécrétion de la glaire qui cristallise d'une façon particulière appelée la cristallisation en feuille de fougère caractéristique de la glaire cervicale pré-ovulatoire.

Ce mucus sécrété en grande quantité devient clair et filant qui devient plus ou moins perméable au passage des spermatozoïdes au niveau du col de l'utérus.

Pendant cette période qui précède l'ovulation, la stimulation de l'activité contractile du myomètre par les œstrogènes joue un rôle important dans le transport des spermatozoïdes dans l'utérus.

- Muqueuse vaginale : Les œstrogènes contribuent à la prolifération et lubrification du vagin en renforçant sa paroi.

- Les oestrogenes stimulent la maturation des ovaires et déclenchent le cycle œstral,

- Les œstrogènes plus particulièrement l'œstradiol  $17\beta$  sont également responsables du comportement d'œstrus.

## Activité biologique et contrôle hormonal

---

-Glande mammaire : le  $17\beta$ œstradiol induit le développement des mamelles à la puberté et la prolifération des canaux galactophoriques avec développement du tissu glandulaire pendant la gestation en préparant les mamelles à la production de lait,

-Effet du rétrocontrôle (positif et négatif) sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires. L'œstradiol  $17\beta$  est responsable indirectement de l'ovulation en induisant une décharge ovulatoire de LH grâce à un effet seuil. C'est un phénomène « tout ou rien », c'est-à-dire qu'il y a ovulation ou non.

### **Rôle trophique sur l'ensemble du tractus génital:**

-Effets sur le développement des lèvres, l'urètre, les ovaires et le myomètre.

-Les œstrogènes déterminent le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires des caractères sexuels secondaires femelles.

-Diminution de la sécrétion des glandes sébacées en opposition des effets induits par les androgènes.

### **b. Effets périphériques extra-génitaux:**

L'action des œstrogènes ne se limite pas à la partie génitale, Ils interviennent également:

-Métabolisme lipidique: Les œstrogènes contrôlent la production du cholestérol afin de prévenir l'obstruction des artères coronaires. le  $17\beta$ -œstradiol modifie de manière importante le profil lipidique vers un profil anti-athéromateux. En particulier il diminue le cholestérol total en augmentant le rapport HDL/LDL. Il agit également afin de baisser les concentrations plasmatiques des triglycérides et augmente la résistance des LDL à l'oxydation. Au contraire l'éthinylestradiol présente des effets opposés et pro-athérogènes.

-Rétention osseuse du calcium,

-Rétention d'eau et de sodium.

-Action hypothermisante: Ils aident à réguler la température du corps et luttent contre les pertes de mémoire,

\* Les œstrogènes ont également une action abortive qui résulte de l'induction de la lutéolyse (vache, brebis, chèvre) ou de l'inhibition de la descente du zygote (chienne).

## Activité biologique et contrôle hormonal

---

Si les œstrogènes agissent principalement au niveau des organes génitaux et de la sexualité, ils ont d'autres fonctions tout aussi importantes sur d'autres parties du corps.

- **Rôle des œstrogènes sur la protection cardiovasculaire :**

Cette fonction est actuellement controversée et fait l'objet d'un débat au sein de la communauté scientifique. En effet, le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) est plus faible chez la femelle en comparaison avec le mâle. Le risque augmente toutefois après l'arrêt de la fonction ovarienne et donc la chute du taux des estrogènes. Cette observation clinique fut un argument de taille dans les recommandations de l'hormonothérapie de substitution de la ménopause. Toutefois, les médecins s'accordent à dire aujourd'hui que les œstrogènes naturels ou synthétiques ne sont pas une réponse appropriée pour prévenir les accidents coronariens. Il semblerait même que si la thérapie à base d'œstrogènes début plus de 10 ans après le début de la ménopause, elle pourrait provoquer une augmentation du risque cardiovasculaire mais aussi veineux thrombo-embolique.

- **Rôle des œstrogènes sur le métabolisme osseux**

Le  $17\alpha$  œstradiol favorise l'action de la calcitonine et de la parathormone (effet indirect). Il présente un effet direct en stimulant les ostéoblastes. Il favorise la minéralisation de l'os en maintenant la densité des os et prévenant l'ostéoporose. Les œstrogènes, lorsqu'ils sont en quantité suffisante aident les os à se régénérer en stimulant les cellules chargées de produire de l'os « neuf » et en freinant les cellules chargées de la dégradation osseuse. Ce sont donc des hormones qui agissent contre l'ostéoporose d'où l'émergence de cette maladie lors de la ménopause en l'absence d'œstrogènes. L'effet de l'estrogène sur les os a été décrit au milieu du 20e siècle. Pourtant les mécanismes d'action de ces hormones sont encore mal connus sur le plan moléculaire. En plus de leur action régulatrice du cycle sexuel féminin, les œstrogènes jouent un rôle dans la croissance et le remodelage osseux. Cette fonction a été « suspectée » de façon clinique suite à l'observation des symptômes de la ménopause. La chute de la production ovarienne des œstrogènes se traduit par une perte de masse osseuse qui conduit à une fragilisation des os, augmentant ainsi les risques de fracture. C'est ce qu'on appelle l'ostéoporose. L'ovariectomie expérimentale chez la souris reproduit ce phénomène. Les

## Activité biologique et contrôle hormonal

---

traitements les plus efficaces de l'ostéoporose sont basés sur les stratégies dites de remplacement.

Il s'agit notamment du Traitement Hormonal Substitutif (THS) à base de dérivés des œstrogènes bio-identiques associés à la progestérone. Ce traitement vise à restaurer l'équilibre hormonal, inversant ainsi la perte de masse osseuse.

### **Rôle des œstrogènes sur la peau :**

\*Les œstrogènes jouent également un rôle au niveau de la peau qu'ils contribuent à rendre à la fois souple, élastique et ferme. La ménopause entraîne ainsi une atrophie des tissus dépendant aux œstrogènes dont la peau qui perd alors en hydratation et en fermeté.

### **I.3/ Actions biologiques des gestagènes**

Les hormones progestagènes et plus particulièrement la progestérone exerce différents effets biologiques qui sont nécessaires à la mise en place et au maintien de la gestation.

\*La sécrétion de progestérone est indispensable à la progression du zygote dans les trompes utérines et à sa descente dans l'utérus.

\* La progestérone est responsable à la transformation de la muqueuse utérine préstimulée par l'E2 en une muqueuse sécrétoire capable d'accueillir un œuf fécondé.

\* Elle stimule les sécrétions utérines qui vont servir de nutriment pour le conceptus avant son implantation et permettre sa survie dans le tractus génital,

\*La progestérone agit sur les cellules du myomètre pour inhiber leur activité contractile. Cependant, l'inhibition des contractions utérines n'est pas totale,

\* Sous l'influence de la progestérone, le mucus cervical peu abondant change de consistance: il devient visqueux, opaque et épais, il forme un bouchon qui obstrue le canal cervical et protège le contenu utérin du milieu extérieur,

\*La progestérone stimule la mammogénèse. La croissance et le développement des glandes mammaires permettent le démarrage de la lactation immédiatement après la parturition,

\*L'inhibition des divisions cellulaires par la progestérone induit un amincissement de

## Activité biologique et contrôle hormonal

---

l'épithélium vaginal. L'action contraceptive de la progestérone résulte l'inhibition de l'activité ovulatoire cyclique et de la modification des caractères de la glaire cervicale dont la viscosité s'oppose à la progression des spermatozoïdes,

\*L'imprégnation progestéronique joue également un rôle essentiel dans la préparation à la parturition et l'établissement du comportement maternel,

\*La progestérone a d'autres actions : Rétention sodée et action hyperthermisante chez les femelles primates à l'origine de l'aspect biphasique de la courbe de température,

\*La progestérone a très peu d'effets métaboliques qui sont essentiellement dus au blocage compétitif du récepteur des minéralocorticoïdes.

### **II / Contrôle hormonal des gonadostéroïdes**

Les grandes fonctions biologiques de l'organisme sont sous le contrôle d'hormones et un dérèglement dans la synthèse ou le fonctionnement de l'une d'entre elles peut avoir de lourdes conséquences pour l'organisme. Les gonadostéroïdes sont sous le contrôle des hormones hypophysaires.

#### **II.1/ Contrôle de la stéroïdogénese ovarienne**

Chez la femelle : Le follicule ovarien contient deux types de cellules stéroïdogènes: Les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa (Figure 15).

L'activité stéroïdogène des 2 types de cellules folliculaires est sous le contrôle des sécrétions des hormones gonadotropes hypophysaires : FSH, LH d'où le concept « 2 cellules-2 hormones » pour le contrôle des sécrétions d'œstrogènes par le follicule (figure 15).

Elles diffèrent par leur équipement enzymatique. Seules les cellules de la thèque interne peuvent assurer la conversion du cholestérol en progestérone (et en testostérone). Les cellules de la granulosa possèdent quant à elles un récepteur de la FSH qui joue un rôle essentiel dans le contrôle de l'activité aromatasase (nécessaire pour la formation des œstrogènes à partir des androgènes). L'action de FSH est restreinte aux cellules de la granulosa, tous les autres types cellulaires ovariens n'ont pas de récepteurs à FSH. A l'opposé, LH exerce son action sur les 2 types de cellules folliculaires et sur le corps jaune. Les cellules de la granulosa possèdent des récepteurs à FSH à tous les stades de développement alors que les récepteurs à LH sont présents seulement au cours des derniers stades de développement, en partie sous l'influence de FSH. Les cellules de la thèque ont des récepteurs à LH dès les premiers stades de développement folliculaire. La FSH induit le récepteur de la LH dans la granulosa du follicule

## Activité biologique et contrôle hormonal

---

pré-ovulatoire. La LH stimule la sécrétion de progestérone qui ne devient importante qu'après l'ovulation et la transformation des cellules de la granulosa en cellules lutéales.

La prolactine stimule le turnover de cholestérol en activant d'une part la cholestérolsynthétase qui permet d'augmenter les stocks de cholestérol estérifié et d'autre part la cholestérol estérase qui transforme le cholestérol estérifié en cholestérol libre. La prolactine induit et maintient la présence des récepteurs de la LH sur la cellule lutéale. Chez la chienne, l'association prolactine-LH est indispensable. Une élévation du taux plasmatique d'ACTH (ou adrenocorticotrop hormone d'origine hypophysaire) entraîne en une heure une décharge plasmatique de progestérone se traduisant par une augmentation de la concentration de 1 à 1,5 ng/mL. Chez la femelle non gestante mais en âge de reproduction, la P4 est essentiellement d'origine ovarienne et la participation du cortex surrénalien est négligeable. C'est le pic préovulatoire de LH qui provoque des changements biochimiques et phénotypiques des cellules de la granulosa connus sous le nom de lutéinisation. La lutéinisation des cellules de la granulosa les rend capables de produire de la P4. Ainsi, la Progestérone n'est-elle mesurable qu'à partir du pic de LH, elle est donc produite essentiellement par le corps jaune. Chez la femelle au début de la gestation, la P4 est produite également par le corps jaune d'où la synthèse et la sécrétion est exclusivement d'origine placentaire. Chez le mâle ou la femelle âgée, la P4 provient exclusivement du cortex surrénalien. La synthèse de P4 par le corps jaune est stimulée par la LH et l'hCG chez l'espèce humaine. La régulation de la production placentaire de P4 est encore mal connue mais semble également dépendre en partie du moins de l'hCG.

### **II.2/ Contrôle de la stéroïdogénese testiculaire**

Chez le mâle : La stéroïdogénese testiculaire est assurée par les cellules de Leydig. LH stimule la production de testostérone en se fixant aux récepteurs membranaires des cellules de Leydig (figure 16). En l'absence de LH (hypophysectomie ou utilisation d'agonistes), la production de testostérone s'effondre. D'autres hormones modulent les effets de LH. La FSH potentialise les effets de LH par une action indirecte : stimulation de la sécrétion d'une parahormone par les cellules de Sertoli qui via le liquide interstitiel module l'activité des cellules de Leydig. Outre la testostérone, les cellules de Leydig sécrètent de l'œstradiol.

La testostérone peut également être aromatisée par les cellules de Sertoli. La prolactine stimule la formation des récepteurs à LH. Les hormones surrénaliennes (le cortisol abaisse le taux de testostérone plasmatique) et pancréatiques (l'insuline stimule la stéroïdogénese) interviennent également dans le contrôle de la stéroïdogénese.

## Activité biologique et contrôle hormonal

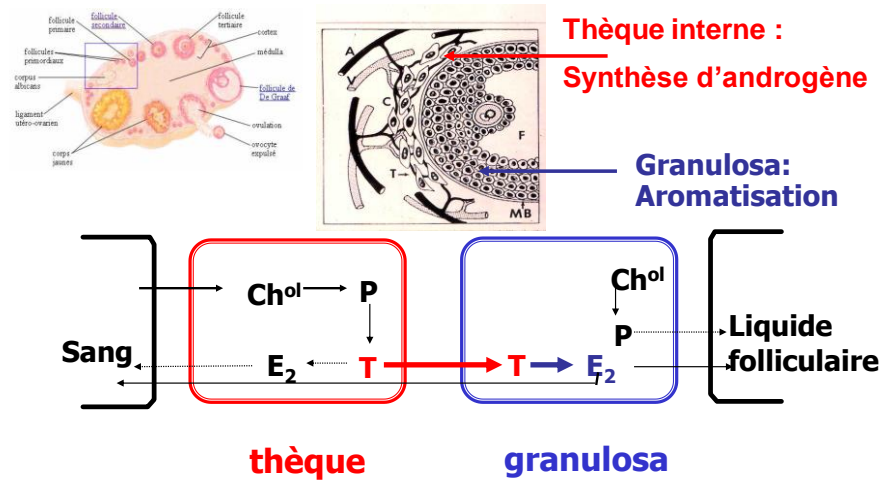
---

Par conséquent, les pathologies de ces systèmes endocrines sont régulièrement associées à des altérations de la spermatogénèse.



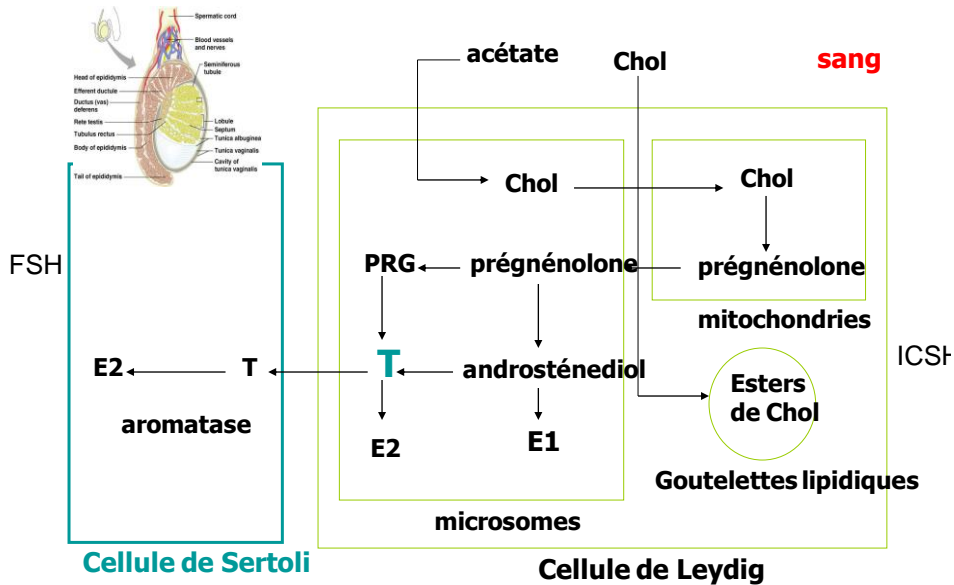


## Stéroïdogénèse ovarienne



**Figure 15:** Stéroïdogénèse ovarienne.

## Stéroïdogénèse testiculaire



**Figure 16 :** Stéroïdogénèse testiculaire

## Activité biologique et contrôle hormonal

---

### **II.3/ Les variations des taux d'hormones sexuelles au cours de la vie**

Les taux d'hormones gonadiques évoluent différemment tout au long de la vie d'un individu. Chez le male en période périnatale surviennent deux pics de testostérone qui jouent un rôle primordial dans la différenciation sexuelle du système nerveux. En effet, la fin de la différenciation des testicules marque le début de libération de testostérone. Les taux augmentent à partir de 14<sup>ème</sup> jour embryonnaire et sont responsables de la différenciation sexuelle du tractus génital. Un premier pic de testostérone est atteint à , suivi d'un second pic quelques heures après la Naissance (Corbier et al.,1992). Par la suite, les taux de testostérone diminuent et restent faibles jusqu'à la puberté. Les taux augmentent ensuite progressivement à partir du 35-40<sup>ème</sup> jour postnatal chez la souris (Clarkson et al, 2012). Cette nouvelle augmentation est responsable de l'acquisition des caractères physiques secondaires et du déclenchement de la spermatogenèse. Enfin entre le 50<sup>ème</sup> et le 60<sup>ème</sup> jour postnatal les taux se stabilisent et vont atteindre à l'âge adulte environ 1ng/ml chez le rongeur (Shaughnessy et al., 2009). Chez le male, étant donné les processus possibles de conversion et d'aromatisation, la testostérone mais aussi ses métabolites dihydrotestostérone et oestradiol sont les trois acteurs potentiels pouvant agir au cours du développement sur l'organisation des circuits neuronaux. A contrario, chez le rongeur femelle, les ovaires sont silencieux et aucune synthèse d'hormones stéroïdes n'est observée au cours de la vie fœtale.

Les taux d'oestradiol croissent progressivement à partir du 7<sup>ème</sup> jour postnatal (Greco et Payne,1994) jusqu'à la puberté où la synthèse d'oestradiol devient cyclique entre les 40<sup>ème</sup> et 50<sup>ème</sup> jour postnatal (Kauffman,2009). En revanche, chez certaines espèces dont l'humain une synthèse transitoire d'œstrogènes est observée au cours de la vie fœtale.

### **II.4/ Modulation de l'action des gonadotropines sur la stéroïdogénèse:**

Lorsque le follicule a une activité de biosynthèse importante, les stéroïdes peuvent moduler l'action des hormones gonadotropes sur la production de stéroïdes ou exercer un contrôle direct sur l'activité des enzymes de la stéroïdogénèse. Les désensibilisations homologues sont des pertes de la sensibilité à l'action des hormones gonadotropes. Elles sont dues à des actions modulatrices inhibitrices des gonadotropines sur leurs cellules cibles. Les effets diffèrent en fonction des concentrations hormonales: Par conséquent, des concentrations en gonadotropines faibles (de l'ordre des concentrations basales circulantes) exercent un contrôle permanent sur leurs cellules cibles en amortissant la réponse de ces cellules à une augmentation de leur propre sécrétion.

## Activité biologique et contrôle hormonal

---

En plus de leurs actions spécifiques sur la stéroïdogénèse des cellules cibles, les gonadotropines ont des propriétés trophiques permettant d'une part la sécrétion de protéines spécifiques (inhibine, peptide gonadique) et d'autre part, le maintien de leur état différencié et/ou leur multiplication.

### **II.5/ Effets organisateurs et activateurs des stéroïdes**

On distingue les actions prenant place durant la période embryonnaire ou post-natale et dont les effets sont pratiquement irréversibles et se font sentir toute la vie (même après disparition de l'hormone active) ou effets organisateurs, des actions chez l'adulte qui sont réversibles et disparaissent rapidement lorsque l'hormone n'est plus présente appelés effets activateurs.

Ainsi, la testostérone administrée à une ratte pendant les premiers jours après la naissance va de façon irréversible diminuer ou abolir la capacité à réaliser le comportement de lordose en réponse aux stimuli adéquats (œstradiol et progestérone). Par contre, l'administration de testostérone à un rat adulte castré active de façon transitoire son comportement copulatoire.

Chez les mammifères, les comportements reproducteurs sont sexuellement différenciés. Un traitement séquentiel par œstradiol et progestérone induit la réceptivité sexuelle (lordose) chez la femelle ovariectomisée mais est inactif chez le mâle. Le comportement copulatoire de type mâle est par contre peu ou pas différencié, il peut être induit dans les 2 sexes par administration de testostérone. Ainsi, selon la nature de l'équilibre hormonal, la femelle pourra présenter soit un comportement sexuel mâle, soit un comportement sexuel femelle. En revanche, le système nerveux central du mâle est uniquement programmé pour engendrer un comportement sexuel mâle. Les hormones stéroïdiennes influencent la différenciation du comportement et du cerveau pendant une période limitée du développement appelée période critique. Ces différences comportementales entre les sexes sont associées à des différences morphologiques (taille des noyaux, neurones et biochimiques (concentration en neurotransmetteurs) dans l'organisation du cerveau.

### **II.6/ Mécanismes neurobiologiques du comportement sexuel**

La première expérience démontrant le contrôle de comportements complexes par des hormones a été réalisée chez le coq par Berthold en 1849. La castration supprimait le comportement sexuel tandis que l'implantation d'un testicule dans la cavité péritonéale rétablissait ces conduites sexuelles. Chez le mâle, la privation des hormones sexuelles à la suite d'une castration a des effets très différents selon le développement de l'individu:

## Activité biologique et contrôle hormonal

---

Si l'opération a lieu avant la puberté, l'appareil génital restera infantile, les caractères sexuels secondaires n'apparaîtront pas, le comportement sexuel sera limité à de simples parades. En revanche, chez l'adulte, les effets ne sont que très partiels et progressifs ; en outre, ils varient d'un individu à l'autre : la monte, l'érection et l'accouplement ont été observés très longtemps chez certains castrats : jusqu'à un an chez le rat, plus longtemps chez le chat, le chien, l'étalon et le taureau. L'éjaculation est le phénomène qui disparaît le plus vite. Le comportement de monte persiste souvent quasi indéfiniment. Chez le chien, la surrénalectomie ne modifie pas la persistance du comportement sexuel après castration, il ne peut donc être attribué à une autre source d'androgènes comme la corticosurrénale. L'excitabilité des structures cérébrales serait entretenue chez le castrat d'une manière autonome. Le comportement sexuel de la femelle est limité dans le temps à la période de l'œstrus (sauf pour certaines espèces de primates). A tout autre moment du cycle, l'activité sexuelle des femelles est pratiquement nulle. L'activité sexuelle des femelles est liée à un équilibre hormonal très précis. La réalisation d'un équilibre endocrinien artificiel chez des femelles ovariectomisées permet d'étudier les mécanismes responsables de l'apparition du comportement sexuel. Ils varient suivant les espèces. Chez la vache, la chatte, une injection d'œstrogènes suffit à faire apparaître une réceptivité sexuelle par contre chez la brebis, un prétraitement par de la progestérone pendant plusieurs jours est nécessaire pour obtenir une réponse répétable avec les œstrogènes. Chez la ratte, l'œstrus a lieu après l'augmentation de la progestérone circulante qui suit l'élévation d'œstradiol.

**DEUXIEME  
PARTIE**

**CHAPITRE I**  
**MATERIELS**  
**ET**  
**METHODES**

## Matériels et méthodes

---

Les médicaments de l'appareil reproducteur sont utilisés en médecine vétérinaire dans des indications médicales (affections ovariennes et utérines) et zootechniques (synchronisation des chaleurs, induction de la mise-bas). Ces médicaments à base d'hormones sexuelles sont utilisés également pour d'autres raisons: Le diagnostic du cycle sexuel, de la gestation, de l'approche de mise bas ainsi que dans le diagnostic de la fertilité masculine et féminine.

Outre ses effets anabolisants, les stéroïdes sexuels de synthèse à effet oestrogénique peuvent être utilisés pour induire des signes cliniques d'hyperoestrogénie, une fertilité particulièrement réduite et des troubles du développement.

Ces hormones comprennent une grande diversité de substances naturelles ou synthétiques à effet hormonal ou antihormonal.

### **II/ Utilisation des hormones sexuelles à des fins d'engraissement**

#### **II.1/ Les stimulateurs anaboliques**

Trois facteurs doivent être pris en compte pour pouvoir envisager la pharmacocinétique des stéroïdes sexuels: la nature de la molécule, la voie d'administration et les traitements associés. Plusieurs stimulateurs de croissance hormonaux sont homologués en médecine vétérinaire. Leur utilisation diffère d'une région à une autre selon la réglementation appliquée dans ces pays. Ils sont autorisés au Canada et les états unis où ils sont surtout administrés aux bovins adultes, leur usage n'est pas permis chez veaux destinés à l'abattage appelés veaux lourds. Dans l'Union européenne, l'utilisation d'hormones sexuelles à des fins de stimulation de la croissance est généralement interdite depuis 1988 et l'importation vers l'UE de viande provenant de bovins traités aux hormones est également interdite en raison de ses propriétés cancérogènes. Les caractéristiques et les fonctions de ces substances sont succinctement présentées dans les paragraphes qui suivent.

#### **II.1.1/ Les œstrogènes**

C'est un complexe de trois hormones naturelles qui comprend l'œstrone (E1), l'œstradiol-17 $\beta$  (E2) et l'oestriol (E3) dont l'œstradiol-17 $\beta$  est l'œstrogène le plus actif et le plus utilisé.

D'autres œstrogènes synthétiques sont également utilisés en pratique vétérinaire.

#### **II.1.1.1/Éthinylœstradiol**

L'éthinylœstradiol est une hormone sexuelle synthétique qui comme toutes les autres hormones stéroïdiennes naturelles ou synthétiques autorisée au Canada et les états unis à des fins d'engraissement alors qu'elle est interdite au sein de la Communauté européenne.

### **II.1.1.2/ Hexestrol (3,4-bis (p-Hydroxyphényl) hexane)**

C'est l'un des représentants de la famille des stilbènes (Figure 17) utilisées comme activateur de croissance. L'hexestrol est actuellement utilisé comme œstrogène surtout en médecine humaine entre autres pour le traitement des carences en œstrogènes, les troubles de la ménopause, la prévention de l'ostéoporose et le cancer de la prostate.

### **II.1.1.3/ Diéthylstilbestrol (DES) (trans-bis- (hydroxy-4 phényl)-3,4 hexène-3)**

Le diéthylstilbestrol (DES) fait également partie des substances du groupe des stilbènes. (Figure 18). C'est un stéroïde anabolisant très efficace présentant une forte activité œstrogénique. Il est sans aucun doute l'hormone de synthèse la plus connue et qui a fait parler le plus d'elle. Cette hormone synthétique a été inventée en 1938 par le biochimiste anglais Charles Edward Dodds. A partir de 1946, elle fut administrée aux femmes enceintes pour prévenir les risques de fausse couche. Dodds alerta le monde scientifique des dangers de son invention et s'opposa lui-même au développement d'une pilule anticonceptionnelle à base de DES. Malgré cet avertissement, des centaines de milliers de femmes enceintes furent traitées avec cette dangereuse hormone après la seconde guerre mondiale. Dans l'élevage, elle était utilisée comme accélérateur de croissance. Elle est administrée à des animaux destinés à la production de viande pour améliorer le gain de poids et l'efficacité de la conversion alimentaire chez les bovins, les poulets et les agneaux dans les pays hors de l'union européenne. Les progrès scientifiques réalisés au cours des années 1960 et 1970 ont montré que le DES est génotoxique et cancérigène tant chez les animaux que chez l'homme.

Récemment on a appris que les fils des «mères-DES» pouvaient présenter eux aussi de petites anomalies dans le fonctionnement du cerveau qui se manifesteraient essentiellement sous la forme de troubles de la spatialisation. On ne prescrit plus de DES aux femmes enceintes depuis le début des années 70. Pourtant on n'a pas interrompu immédiatement sa production. Il continue à être utilisé comme hormone de croissance dans l'élevage en particulier pour les veaux. C'est en 1981 que cette hormone fut totalement bannie. Les laboratoires effectuent des contrôles systématiques pour détecter la présence éventuelle de cette hormone dans la viande.



### **II.1.1.4/ Le Dienestrol**

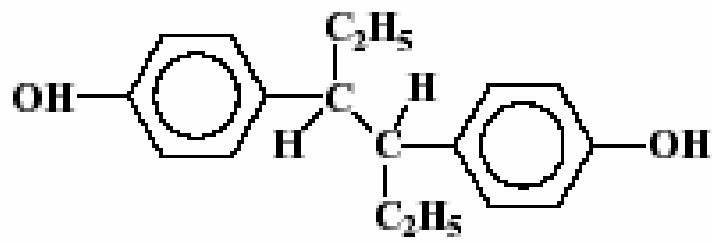
Le dienestrol appartient également à la famille des stilbènes. Il est utilisé actuellement comme œstrogène en médecine humaine, entre autre pour le traitement du cancer de la prostate et des troubles de la ménopause. C'est le second stilbène utilisé comme activateur de croissance à cette époque (Figure 19).

### **II.1.5/ Le zéranol**

Le zéranol (alpha-zéaralanol) est un agent anabolisant ostrogénique issu de la mycotoxine zéaralénone. C'est un Unmycooestrogène produit par différentes espèces de moisissures (*fusarium*). Le zéranol est un stimulateur de croissance qui contrairement aux autres stimulateurs n'est pas de nature stéroïdienne. Le zéranol synthétique a une activité ostrogénique environ trois fois supérieure à celle de la zéaralénone (Figure 20). Cette activité ostrogénique lui permet d'augmenter le gain quotidien moyen de poids vif des ruminants et d'améliorer l'efficacité de la conversion alimentaire. Son usage n'est habituellement permis que chez les bovins au Canada et les états unis. Cependant, ce composé n'est pas autorisé comme adjuvant d'engraissement au sein de l'UE. Il n'est donc pas impossible que les éventuels résidus de zéranol résultant d'une utilisation illégale présents dans les tissus comestibles induisent un risque pour les consommateurs.

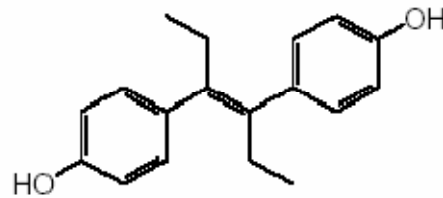
### **II.1.2/ Les Progestatifs**

Ils sont également connus sous le nom de gestagènes ou de progestagènes. Ce sont des hormones sexuelles féminines appartenant à la classe d'hormones stéroïdiennes dont la progestérone est l'hormone la plus active. La progestérone est essentielle au bon fonctionnement de l'appareil reproducteur féminin. Elle est active particulièrement durant l'ovulation et la gestation. Les progestagènes sont parfois utilisés comme facteurs de croissance dans l'élevage. Ils sont surtout employés en élevage animal pour favoriser le gain de poids et l'efficacité de la conversion alimentaire chez les génisses destinées à l'abattage mais son activité est moindre que celle des œstrogènes. La progestérone est plus souvent employée en association avec l'E2. Comme les œstrogènes, la progestérone de source externe ne peut pas être distinguée de celle issue d'une synthèse naturelle.

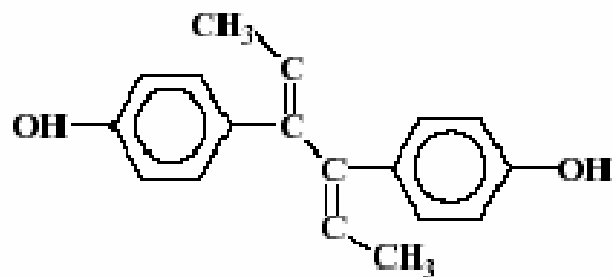


---

**Figure 17:** Molécule d'Hexestrol.

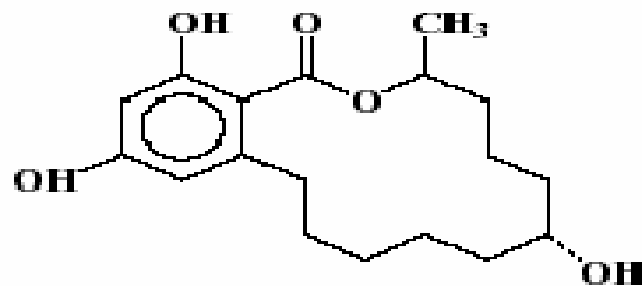


**Figure 18 :** Molécule de Diéthystilbestrol.



---

**Figure 19:** Molécule de Dienestrol.



---

**Figure 20:** Molécule de Zeranol.

## Matériels et méthodes

---

### **II.1.2.1/ Effets pharmacologiques des progestatifs**

- Stimulation de récepteurs: Récepteur de la progestérone, de la testostérone et du récepteur GABA

### **II.1.2.2/ Dans le système nerveux central.**

- Blocage compétitif du récepteur de l'aldostérone. Cet effet aboutit à une augmentation de la diurèse.
- Inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase qui convertit la testostérone en sa forme biologiquement active, la dihydrotestostérone (DHT). Cette action explique les effets anti androgéniques de produits dérivés de la progestérone comme l'acétate de cyprotérone Androcur\*.
- Inhibition de la libération de LH (d'où son effet contraceptif)

### **II.1.2.3/ Effet périphériques**

Un préalable capital à l'action périphérique des progestatifs est l'existence d'une imprégnation oestrogénique, l'inverse en 'étant pas vrai. En effet, seuls les œstrogènes sont capables d'induire la synthèse et l'expression des récepteurs de la progestérone.

Dans ces conditions, la progestérone va pouvoir exercer ses effets «anti-œstrogènes» ainsi que ses activités propres:

### **II.1.2.4/ Effets centraux**

- Réajustement du thermostat interne hypothalamique avec augmentation de la température centrale de l'ordre de 3 à 5 dixièmes de degrés
- Effet sédatif voire anesthésique (progestatifs anesthésiques).

### **II.1.2.5/ Pharmacocinétique des progestagènes**

Les principaux produits utilisés en thérapeutique humaine sont la médrogestone, la chlormadinone, la médroxyprogestérone, la cyprotérone, le nomégestrol, la démégestone, la promégestone, la noréthistérone, le lynestrénol, l'éthinodiol, la norgestriénone, le lévonorgestrel. Cependant ils ont été ou peuvent être utilisés de manière frauduleuse dans la production animale. Cependant, les progestatifs synthétiques utilisés en production animale appartiennent au groupes des Acétylgestagènes et ils sont représentés par les molécules suivantes :L'acétate de médroxyprogestérone (MPA), la 17-alpha-acétoxyprogestérone, l'acétate de mégestrol et l'acétate de chlormadinone.

Connus pour accroître l'efficacité de la production animale, les acétylgestagènes ont par le passé été utilisés dans des cocktails illégaux destinés à l'engraissement des veaux. Ces substances ne sont toutefois pas autorisées pour l'engraissement des animaux.

## Matériels et méthodes

---

Différentes études ont montré que les plus fortes concentrations de résidus d'acétylgestagènes peuvent être observées dans les tissus adipeux. Ces progestatifs de synthèse peuvent être utilisés pour inhiber l'œstrus ou comme traitement de synchronisation après une interruption et pour améliorer la fertilité.

### **II.1.2.5.1/ L'acétate de médroxyprogestérone (MPA)**

Le MPA ne peut être détecté dans le plasma qu'au bout de quelques jours après administration mais ne peut être détecté avec précision dans les urines. Après administration, de fortes concentrations de MPA non métabolisés peuvent être détectées dans la graisse des veaux même au bout de 19 jours.

### **II.1.2.5.2/ Acétate de mélangestrol (MLGA)**

Le MLGA figure parmi les progestatifs synthétiques les plus actifs. Il a une action similaire à la progestérone étant cependant beaucoup plus active car son affinité avec les sites récepteurs progestatifs à la surface des cellules est plus grande. Contrairement aux autres stimulateurs, le mélangestrol est administré par voie orale. Sa bioactivité orale est respectivement environ 10 ou 100 fois plus élevée que l'activité des autres progestatifs (l'Acétate de chlormadinone ou l'Acétate de médroxyprogestérone). Son mode d'action anabolisante n'est pas clair mais il stimule la synthèse ovarienne de l'œstradiol (stéroïde anabolisant endogène) et peut avoir des effets secondaires androgéniques.

Administré par voie parentérale le MLGA présente une activité hormonale encore 125 fois plus élevée que celle de la progestérone. Compte tenu de ses propriétés fortement lipophiles, le MLGA s'accumule 200 fois plus dans la graisse que dans le plasma sanguin.

Cette utilisation a notamment pour but d'éviter que les génisses d'élevage n'entrent en chaleur. Par ailleurs, la MGA présente également des propriétés anabolisantes. Cette hormone présente la particularité d'exprimer ses effets aussi bien après injection qu'après ingestion si elle est administrée aux animaux avec leur nourriture.

Ses effets métaboliques les plus importants se manifestent surtout chez les génisses en supprimant l'ovulation pour favoriser plutôt la croissance et l'efficacité de la conversion alimentaire. Elle est utilisée en élevage dans certains pays tiers (non membre de l'Union Européenne) en particulier aux Etats-Unis et Canada comme additif alimentaire pour favoriser la croissance des génisses.

## Matériels et méthodes

---

### **II.1.3/ Les androgènes**

La testostérone avec certains de ses métabolites actifs comme la déhydrotestostérone) est une hormone sexuelle mâle responsable au développement des organes et des caractères sexuels masculins. Sa présence naturelle en plus importante concentration chez les mâles explique notamment leur masse corporelle plus imposante. Comme l'œstradiol-17 $\beta$ , la testostérone influe aussi sur l'expression d'hormones non stéroïdiennes comme les IGF (insulingrowth factor). A de fortes doses, la testostérone peut induire des comportements agressifs mais cela n'est généralement pas observé aux concentrations utilisées dans les implants. En plus de la testostérone naturelle, le groupe des androgènes comprend de nombreuses molécules synthétiques.

#### **II.1.3.1/ Acétate de Trenbolone**

La trenbolone est un stéroïde anabolisant efficace et xénobiotique présentant une forte activité androgénique (Figure 21). L'activité génotoxique de cette substance est suspectée mais n'a pas encore été scientifiquement prouvée. Cependant une transformation cellulaire a été induite en augmentant la concentration de trenbolone lors d'un test effectué sur des « cellules embryonnaires de hamster doré », lesquelles ont faiblement réagi au test d'Ames.

Pour augmenter sa demi-vie effective, la trenbolone est administrée sous la forme d'un conjugué ester tel que l'acétate de trenbolone. Les lipases plasmatiques clivent ensuite le groupe ester dans la circulation sanguine en libérant la trenbolone. C'est un androgène stéroïdien synthétique doté de propriétés anabolisantes ayant des propriétés semblables à celles de la testostérone mais de cinq à dix fois supérieure. Cela s'explique notamment par le fait qu'elle se fixe à la fois à des récepteurs cellulaires androgéniques et progestatifs. C'est un anabolisant qui favorise principalement le développement musculaire. C'est aussi une substance légalement commercialisée dans certains pays populaires chez des sportifs dont l'usage est toutefois illégal chez les personnes qui participent à des compétitions. Le produit commercial est généralement administré aux bovins en association avec l'estradiol-17 $\beta$  ou le zéranol. En raison de son utilisation illégale à des fins d'engraissement des bovins par exemple, la limite de détection fixée par la loi dans le plan allemand de contrôle des résidus est <0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (ppb) dans le plasma bovin par HPLC-SP et GC-MS, Cependant, l'utilisation de ce composé en Europe est interdite à des fins d'augmentation de la masse musculaire et de l'appétit des animaux d'élevage.

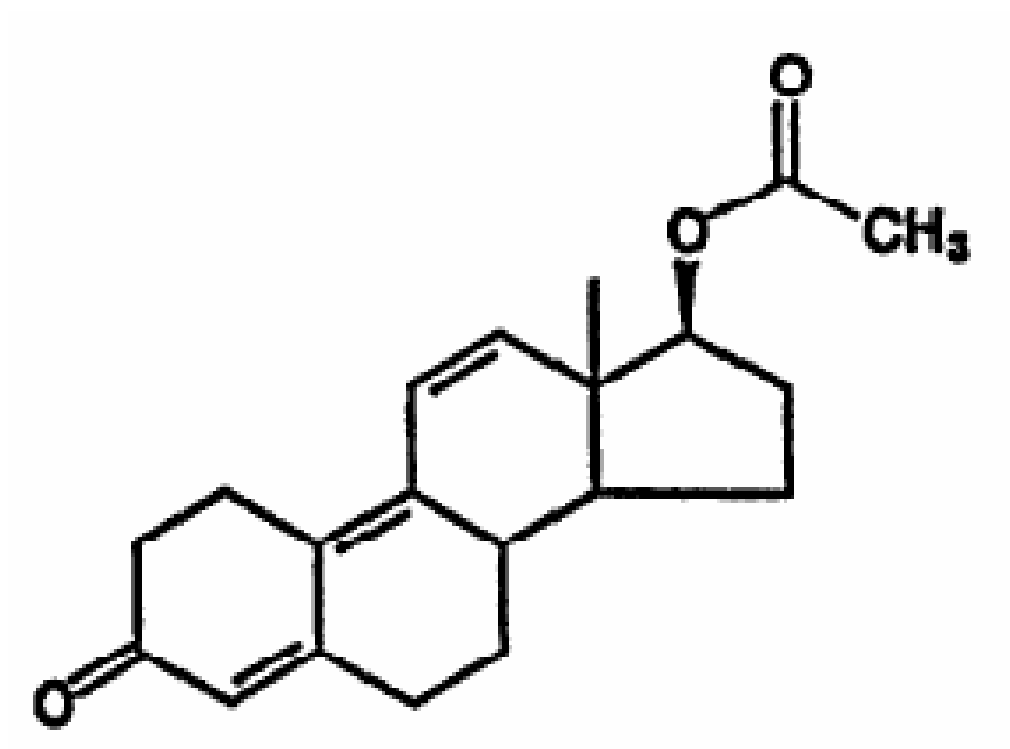
### **II.1.3.2/ Méthyltestostérone**

Les effets anabolisants de la méthyltestostérone (17 $\alpha$ -méthyltestostérone) sont comparables à ceux de la testostérone. Elle est utilisée illégalement pour l'engraissement des bovins. Elle est par ailleurs couramment utilisée en pisciculture pour modifier le sexe des poissons afin d'obtenir des populations entièrement masculines à croissance rapide beaucoup plus rentables du point de vue économique.

### **II.1.3.3/ 19-nortestostérone**

Le 19-nortestostérone (stéroïde anabolisant) est l'un des facteurs de croissance les plus fréquemment trouvés. Les effets anabolisants du 19-nortestostérone sont comparables à ceux de la testostérone mais avec moins d'effets androgènes. En Allemagne, le 19-nortestostérone-décanoate et le 19-nortestostérone-lauréate sont autorisés dans certains cas à des fins vétérinaires. Cependant, l'utilisation illégale de 19-nortestostérone est beaucoup plus fréquente à des fins de dopage dans les sports de haut niveau ou les sports équestres.

Il y a quelques années, on constatait l'utilisation croissante de cocktails illégaux à des fins d'engraissement des veaux. Ces cocktails contenaient généralement du 19-nortestostérone-ester. La 19-nortestostérone endogène peut notamment être détectée chez les vaches gestantes.



**Figure 21 :** Molécule d'Acetate de Trenbolone.

### **II.2/ Voies d'administration**

Dans le domaine de la production animale, deux applications principales sont utilisées :

#### **II.2.1/ Les implants :**

C'est l'application principale qui est utilisée pour les animaux.

Cinq hormones sont administrées sous forme d'un implant qu'un bœuf de boucherie reçoit environ trois fois dans sa vie. Trois hormones sexuelles (l'estradiol, la progestérone et la testostérone) et deux hormones synthétiques le zéranol et l'acétate de trenbolone sont concernées par cette technique dans les pays où leur administration est autorisée.

L'hormone circulante dans l'organisme et provenant d'un apport exogène (à titre de stimulateur de croissance) ne peut pas être distinguée de l'hormone naturelle. L'implant glissé sous la peau près de l'oreille diffuse la substance dans le système sanguin. Il existe des implants à base de progestatifs utilisés comme contraceptifs et dont la durée d'action peut être de plusieurs années

#### **II.2.2/ La deuxième application**

Pour certaines hormones, l'administration se fait par l'intermédiaire de la nourriture. Parmi ces molécules, on cite L'acétate de melengestrol (MLGA) qui est administré sous forme d'additif alimentaire. La dose admissible est de 0,5 mg/kg par jour et par tête ingérée sous la forme d'un aliment prémélangé.

Les  $\beta$ -agonistes comme certaines autres substances (antibiotiques) ont également été utilisés dans la production animale dans le même dessein que celui des hormones.

La substance dont on a le plus parlé est le clenbutérol qui a comme les substances de cette classe la particularité de promouvoir la croissance du tissu musculaire au détriment de la partie grasseuse. Cette substance est également utilisée dans le sport bien que bannie. Son utilisation première est le traitement d'affections des voies respiratoires en particulier l'asthme. La progestérone peut être administrée par cette voie sous forme de capsules micronisées. La biodisponibilité est faible et la demi-vie d'élimination brève.

#### **II.2.3/ Autres voies**

**II.2.3.1/ Voie intra musculaire** : certains progestatifs peuvent être mis en suspension dans des supports microcristallins ou huileux qui augmentent la durée de libération et donc d'action jusqu'à quelques mois (contraception progestative à effet retard).



## Matériels et méthodes

---

**II.2.3.2/ Voie percutanée** pour l'obtention d'effets locaux dans le traitement de certaines mastoses (Progestogel\*).

La testostérone comme médicament existe sous différentes formes en ampoules injectables, en capsule, en comprimés et même sous forme de gel pour application locale.

### **II.3/ Méthodes de dépistage des stéroïdes anabolisants**

Dans la plupart des pays de l'Union européenne où l'utilisation des anabolisants est interdite, l'urine est la matrice choisie pour détecter la présence de ces hormones.

Sensible et économique, le test ELISA peut être utilisé à des fins de dépistage. C'est une excellente méthode de test, rapide et économique permettant aux agences gouvernementales et aux laboratoires de contrôler l'abus des stéroïdes anabolisants. Les dosages immunologiques comme la RIA ou l'EIA sont également très souvent utilisées comme méthodes de dépistage. Pour confirmation ainsi la présence de résidus, il est possible de recourir à des méthodes physicochimiques comme la HPLC et la GC/MS pour analyser les stéroïdes anabolisants.

## **III/ Utilisation des hormones sexuelles femelles dans la maîtrise des cycles :**

### **III.1/ Les principes actifs utilisés et leur mode d'action**

#### **III.1.1/ Les progestagènes**

##### **III.1.1.1/ Présentation:**

Les progestagènes sont des molécules de synthèse apparues dans les années cinquante. Il n'existe de nombreuses formes aux voies d'administration diverses (orale, injectable, sous-cutanée, vaginale) (HANZEN et al., 2000). Dans le cas des implants CRESTAR<sup>®</sup> et CRESTAR SO<sup>®</sup> il s'agit d'un orgestomet (17 $\alpha$ -acétoxy-11 $\beta$ -méthyl-19-nor-preg-4-ene-3,20-dione) (SPITZE et al., 1978).

##### **III.1.1.2/ Mode d'action :**

La molécule libérée par l'implant étant un progestagène et non de la progestérone car la concentration plasmatique en progestérone naturelle chute suite à la pose de l'implant et garde un niveau faible (BARNESS et al., 1981). Les progestagènes agissent comme un corps jaune artificiel. Ils inhibent le complexe hypothalamo-hypophysaire empêchant toute décharge de FSH et

## Matériels et méthodes

---

deLH. L'ovulation et les chaleurs sont ainsi bloquées. Le follicule dominant de la vague en cours ne pouvant pas ovuler est voué à l'atréxie. Lors du retrait du dispositif, la chute de la concentration en progestagène est rapide. Elle entraîne une levée de l'inhibition du complexe hypothalamo-hypophysaire. Les pulses de LH s'accroissent jusqu'à l'obtention du pic ovulatoire (MONTIEL et AHUJA., 2005). Un pic de FSH est également visible concomitamment à celui de LH. Le jour du retrait de l'implant, la concentration de FSH passe de 60 à 150 ng/mL (BARNES et al., 1981).

### **III.1.1.3 / Durée d'utilisation :**

Dans un premier temps, on utilisait les implants sur de longues durées : 18 à 21 jours. Le pourcentage de chaleurs induites était très important et les œstrus très bien synchronisés.

Cependant le taux de fertilité était faible avec ce type de protocole car lors du retrait, le follicule dominant qui ovulait était présent depuis longtemps et l'ovocyte était trop âgé (BOGA et al., 1995). La durée de la pose de l'implant a été réduite (7 à 12 jours) grâce à l'ajout d'autres hormones. Cette diminution a permis une optimisation du taux de fertilité mais le taux de chaleurs induites a baissé (SPITZE et al., 1978).

### **III.1.2/ L'ajout d'oestrogènes**

#### **III.1.2.1/ Présentation:**

Deux molécules étaient utilisées en France : le benzoate d'œstradiol (PRIDOESTROL<sup>®</sup>) et le valérate d'œstradiol (CRESTAR<sup>®</sup>). La demi-vie de l'œstradiol est très brève et donc les œstrogènes ne s'accumulent pas dans l'organisme. Leur estérification sous forme de benzoate ou de valérate a permis d'améliorer leur efficacité en augmentant leur durée de vie.

#### **III.1.2.2/ Mode d'action :**

Administrés en début de cycle, les œstrogènes ont une activité antilutéotrope : ils préviennent la synthèse endogène de progestérone et provoquent ainsi la disparition du corps jaune en début de formation. Administrés en présence d'un corps jaune fonctionnel, les œstrogènes ont une activité lutéolytique (GRIMARD et al., 2003). Ils permettent ainsi d'obtenir une concentration minimale de progestérone endogène au moment du retrait de l'implant :

## Matériels et méthodes

---

les conditions optimales sont alors réunies pour une libération efficace de LH (Hanzen et al., 2000). Ils ont également une action sur les vagues folliculaires, en supprimant la production de FSH. La diminution de FSH et LH qui s'ensuit provoque l'atréxie des follicules FSH-dépendants et de l'éventuel follicule dominant, donc la disparition de la vague folliculaire en cours (ENNUYER, 2000). Puis l'émergence d'une nouvelle vague est induite lorsque la concentration en œstrogènes diminue (BOGA et al., 1995).

### **III.1.3/ Leur association aux progestagènes:**

L'association des deux hormones agit à la fois sur la croissance folliculaire et la durée de vie du corps jaune. Elle a ainsi permis de réduire la durée du traitement progestatif et d'améliorer la synchronisation et la fertilité à l'œstrus induit (DISKIN et al., 2001). L'œstradiol bloque la sécrétion de FSH et l'action combinée du progestagène et de l'œstradiol bloque celle de LH. La diminution de FSH induit l'atréxie des follicules FSH-dépendants et celle de LH l'atréxie du follicule dominant (BOGA et al., 1995). Ainsi, la vague folliculaire en cours au moment de la mise en place du protocole dégénère et une nouvelle vague émerge au bout de 4 à 5 jours environ [CHASTANT-MAILLARD et al., 2005; Grimard et al., 2003]. L'implant étant laissé 9 à 11 jours, le nouveau follicule dominant est âgé d'environ 7 à 9 jours au moment de l'insémination.

Cette

durée de croissance folliculaire semble être optimale pour une fertilité maximale de l'ovocyte libéré [CHASTANT-MAILLARD et al., 2005]. En effet, des follicules dominants trop âgés conduisent à l'ovulation d'ovocytes subfertiles.

L'association permet également une bonne synchronisation des différents animaux, par son action sur les différents stades de la croissance folliculaire [Grimard et al., 2003]. Le contrôle de la phase lutéale est réalisé par les œstrogènes grâce à leur activité antilutéotrope et lutéolytique. Cependant cette activité n'est pas efficace à 100 %. Si le traitement commence entre J0 et J4 du cycle, le corps jaune peut persister dans 14 à 85 % des cas. Ce pourcentage est inférieur à 20 % si le traitement commence entre J5 et J8 [Grimard et al., 2003]. C'est pourquoi associer d'autres hormones telles que les prostaglandines peut améliorer la synchronisation des chaleurs et la fertilité des vaches cyclées en fin de traitement. La mise en place d'un dispositif à base de progestagène ou de progestéron mime la présence d'un corps jaune en diminuant la concentration de LH (action rétroactive sur l'hypophyse) provoquant l'atréxie ou la persistance du follicule dominant en empêchant ainsi son

ovulation jusqu'à son retrait 7 à 10 jours plus tard (figure 22).

### **III.1.4/ Modalités de la pose et du retrait des implants et inconvénients**

La pose des implants s'effectue à l'aide d'un applicateur sur la face externe du pavillon auriculaire après avoir nettoyé puis désinfecté la zone. Le retrait s'effectue en pressant la peau au lieu de l'implantation et ne nécessite pas une petite incision au scalpel après avoir repéré l'implant par palpation. La pose et le retrait (figure 23) nécessitent donc la manipulation des animaux (KASTELIC et al., 1999).

### **III.1.5/ Présentation des différents protocoles utilisant un implant de progestagène**

En 2006 avant l'interdiction des œstrogènes, deux dispositifs reléguant progressivement des progestagènes ou de la progestérone étaient disponibles en France :

L'implant CRESTAR<sup>®</sup> (Intervet, Angers, 3 mg de norgestomet) et la spirale vaginale PRIDOESTROL<sup>®</sup> (CEVA, Libourne, 1,55 g de progestérone).

#### **III.1.5.1/ L'ancien protocole CRESTAR<sup>®</sup> : progestagène avec œstrogène**

##### **III.1.5.1.1/ L'implant sous cutané.**

Ce dispositif est commercialisé sous le nom de CRESTAR<sup>®</sup>. Sa commercialisation a été stoppée fin 2005 mais son utilisation était encore tolérée jusqu'en octobre 2006. Le protocole : associé (Figures 23 et 24) :

\* Un implant sous-cutané de 3 mg de norgestomet (implant de polyméthacrylate d'une longueur de 18 mm et de 2 mm de diamètre).

\* Une injection intramusculaire de 5 mg de valérate d'œstradiol et une surcharge intramusculaire de 3 mg de norgestomet au moment de la pose de l'implant qui se place en position sous-cutanée sur la face externe du pavillon de l'oreille.

\* Quarante-

huit heures avant le retrait de l'implant, on réalise une injection intramusculaire de 15 mg de luprostirol

## Matériels et méthodes

---

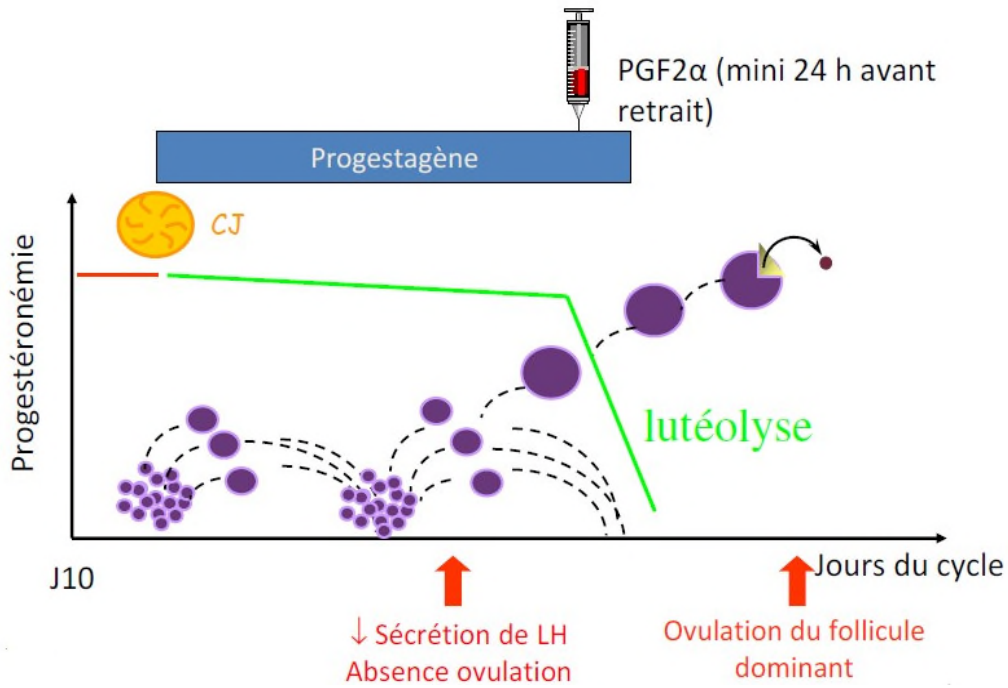
(soit 2 mL de PROSOLVIN<sup>®</sup>: analogue de prostaglandine F<sub>2α</sub>).

L'implant est laissé en place pendant 9 à 11 jours. Le jour du retrait, on réalise une injection intramusculaire de 400 à 600 UI de eCG (gonadotropine sérique, CHRONO-GEST<sup>®</sup> PMSG) aux vaches laitières mais pas aux génisses.

On peut éventuellement associer à l'injection intramusculaire de PMSG lorsque l'on est en présence de femelles cyclées, une injection intramusculaire de prostaglandine F<sub>2α</sub> qui sera effectuée 48 heures avant le retrait de l'implant. Celle-ci a pour mission d'assurer une lutéolyse complète.

\*L'insémination se fait à l'aveugle 56 heures après le retrait de l'implant (ou à 48 et 72 heures après traitement) chez la vache et 48 heures après retrait chez la génisse sans détection des chaleurs (figure 24). Dans certaines conditions d'élevage, il peut être nécessaire de prévoir deux inséminations artificielles à 48 et 72 heures après le retrait.

## Matériels et méthodes



**Figure 22:** Schéma de l'effet du protocole à base de progestagène sur le cycle oestral de la vache.



**Figure 23:** Implant CRESTAR® et son applicateur.

### **II.1.5.1.2/ Les spirales vaginales.**

Ce dispositif est commercialisé sous le nom de PRID<sup>®</sup>

Le dispositif est en acier inoxydable en forme de spirale recouvert d'un élastomère en silicone inerte dans lequel sont uniformément réparti 1,55 g de progestérone (Figure 26). Sur ce dispositif est collée une capsule de gélatine contenant 10 mg de benzoate d'œstradiol. Après introduction dans le vagin au moyen d'un applicateur, la progestérone est absorbée à travers de la paroi vaginale. Le retrait du dispositif est effectué par traction sur une ficelle située en partie postérieure de la spirale.

Le dispositif est laissé en place 7 à 12 jours, au moment du retrait une injection de 400 à 600 UI de PMSG peut être effectuée. De la même façon, une injection de prostaglandine F2 $\alpha$  peut être effectuée 48 heures avant le retrait du dispositif.

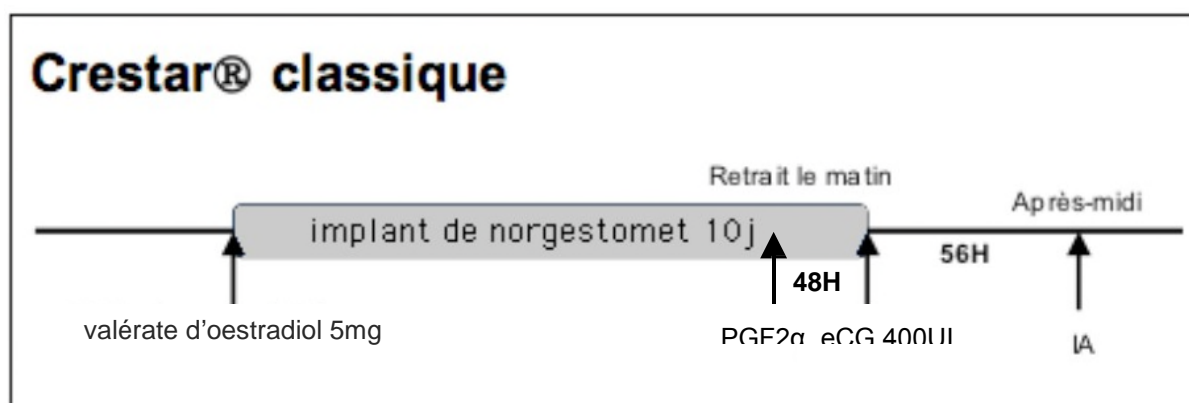
L'insémination artificielle unique aura lieu 56 heures après le retrait du dispositif. On peut également avoir recours à 2 inséminations respectivement à 48 heures et 72 heures après le retrait.

### **III.1.5.1.23/ Le dispositif vaginal.**

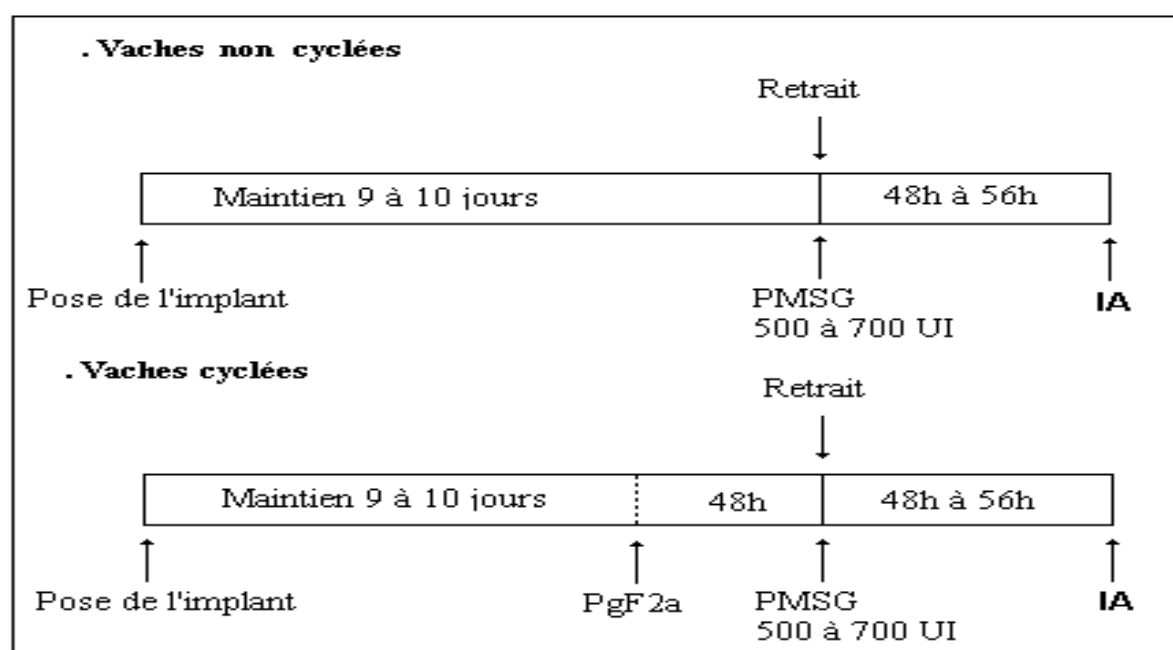
Ce dispositif est commercialisé sous le nom de CIDR<sup>®</sup>.

Le dispositif est constitué par un corps en silicone contenant 1,94 g de progestérone naturelle moulé sur un support en nylon en forme de T dont les branches s'ouvrent dans le vagin permettant ainsi de maintenir le dispositif en place (Figure 27). Ce dispositif est introduit dans le vagin à l'aide d'un applicateur qui permet de replier les ailes du T. Une pression sur la poignée de l'applicateur libère les branches. Le dispositif est laissé en place pendant 7 jours, une injection de prostaglandine et de PMSG sont effectuées 24 heures avant son retrait.

\*Les inséminations artificielles au nombre de deux seront effectuées 48 heures et 72 heures après le retrait.

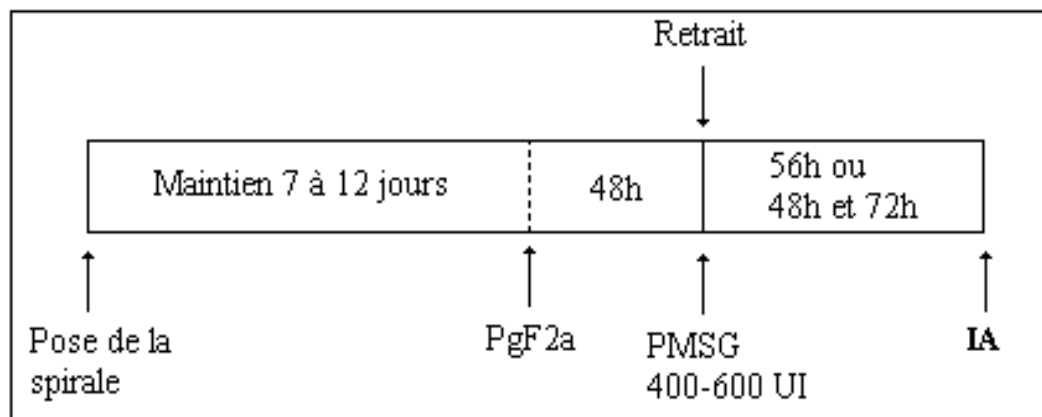


**Figure 24:** Protocole classiqueCRESTAR®.

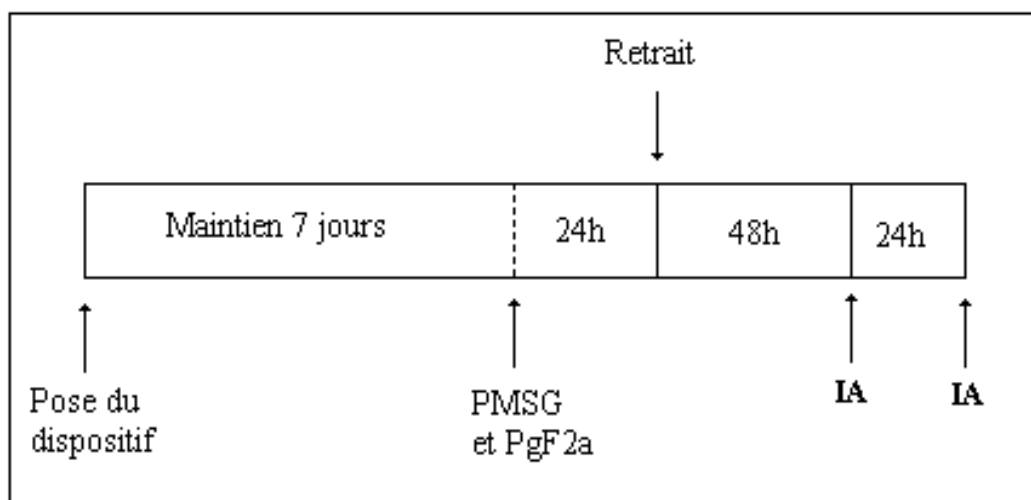


**Figure 25:** Traitement à base d'implants sous-cutanés pour l'induction et la synchronisation de l'œstrus.





**Figure 26:** Traitement à base de spirales vaginales pour l'induction et la synchronisation de l'œstrus.



**Figure 27:** Traitement à base d'un dispositif vaginal pour l'induction et la synchronisation de l'œstrus.

### **III.1.5.2/ Le nouveau protocole CRESTAR SO<sup>®</sup> : progestagène sans oestrogène**

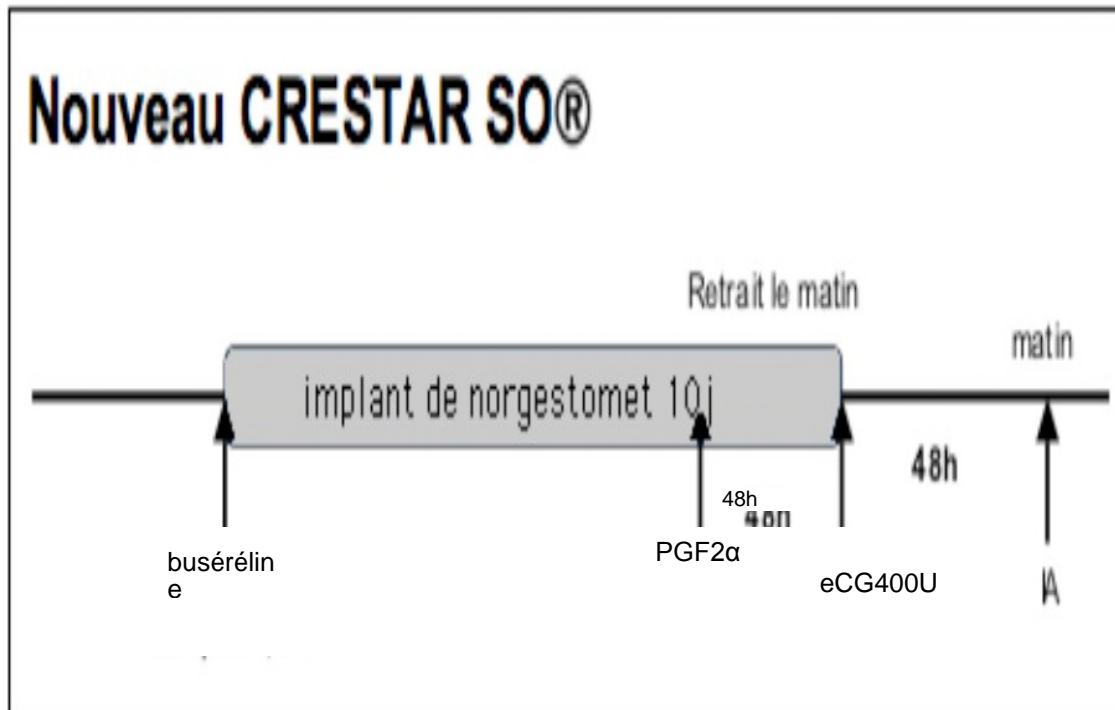
Depuis 2006, l'utilisation des œstrogènes est interdite sur les animaux d'élevage dans l'Union Européenne. Pour permettre donc l'alyse d'un éventuel corps jaune sur l'ovaire, on injecte désormais une prostaglandine 24 heures ou 48 heures avant ou le jour du retrait du dispositif (Figure 28). Une injection d'eCG (equine Chorionic Gonadotropin, hormone gonadotrope sérique de jument gravide d'origine placentaire) peut être réalisée au retrait du dispositif chez les femelles non cyclées ou chez les vaches allaitantes afin de stimuler la croissance folliculaire (Chastant-Maillard *et al.*, 2005).

Les deux laboratoires Français (Intervet et CEVA) ont aujourd'hui modifié leurs protocoles pour répondre à la réglementation et commercialisent chacun un nouveau dispositif : CRESTAR SO<sup>®</sup> pour Intervet et PRID<sup>®</sup> pour CEVA. Nous nous limiterons à l'étude du protocole CRESTAR<sup>®</sup> et de son remplaçant CRESTAR SO<sup>®</sup>.

#### **III.1.5.2.1/ Schémas thérapeutique**

Le protocole modifié associe un implant sous-cutané de 3 mg de norgestométet et une injection intramusculaire de 10 µg de buséréline (analogue de la GnRH ; 2,5 mL de RECEPTAL<sup>®</sup>) au moment de la pose de l'implant.

Quarante-huit heures avant le retrait de l'implant on réalise une injection de PROSOLVIN<sup>®</sup> (PGF<sub>2α</sub>) 2 mL en intramusculaire. L'implant est laissé en place 9 à 11 jours. Le jour du retrait de l'implant, s'il s'agit de vaches laitières on réalise une injection intramusculaire de 400 UI à 600 UI d'eCG (gonadotropine sérique, CHRONO-GEST<sup>®</sup> PMSG). L'insémination a lieu 48 heures après le retrait de l'implant sans détection des chaleurs (figure 28).



**Figure 28:** Nouveau protocole CRESTARSO®.

### **IV/ Utilisation des hormones sexuelles à des fins de diagnostic**

Les hormones sexuelles sont présentes dans le sang à des concentrations très faibles: quelques p mol /L seulement pour l'estradiol chez le jeune animal ou la femelle âgée par exemple. Les méthodes de dosage utilisées devront être suffisamment sensibles.

Le dosage des hormones sexuelles reste aujourd'hui un point sensible à maîtriser pour les laboratoires de biologie médicale en routine. En médecine vétérinaire, seul le dosage du 17  $\beta$  oestradiol est utilisable en routine.

#### **IV.1/ Méthodes de dosage**

##### **IV.1.1/ La méthode radio-immunologique**

La méthode radio-immunologique peut être employée à partir d'échantillons de sérum ou de lait écrémé (KELTON *et al.* 1991). C'est une méthode de laboratoire onéreuse qui nécessite un équipement spécialisé et du personnel qualifié. Les résultats ne peuvent être obtenus qu'en trois à sept jours étant donné la complexité des procédés (NEBEL 1988, BAJEMA *et al.* 1994). Cependant la mise au point d'une technique radio-immunologique en phase solide (gélatine tampon) a permis d'alléger les procédures techniques (gain de temps et moins d'équipements nécessaires) tout en augmentant la sensibilité par rapport à de nombreux procédés en phase aqueuse. C'est une méthode qui est donc peu utilisée en routine mais plutôt en tant que méthode de référence pour évaluer l'efficacité d'autres tests. Il s'agit d'une méthode quantitative (NEBEL 1988, KELTON *et al.* 1991).

##### **IV.1.1.1/ Le principe :**

C'est le même principe que pour la méthode immuno-enzymatique : on utilise l'adsorption compétitive d'une stéroïde marqué et de l'hormone contenue dans l'échantillon à des anticorps spécifiques à ce stéroïde (figure 29) sauf qu'ici la progestérone est marquée par un isotope radioactif :  $^{125}\text{I}$  (KASSA *et al.* 1986, NEBEL 1988).

## Matériels et méthodes

---

### **IV.1.1.2/L'avantage et la spécificité de la méthode :**

On peut également doser spécifiquement d'autres anabolisants. La quantité de radioactivité est mesurée par un spectromètre à scintillation liquide. On compte la quantité de radioactivité dans la fraction libre après séparation des stéroïdes libres et liés.

Comme on connaît la quantité totale de stéroïdes radioactifs utilisés on en déduit la quantité de stéroïdes radioactifs adsorbés aux anticorps qui est inversement fonction de la quantité de stéroïdes « froids » présents dans l'échantillon. On détermine la quantité de stéroïdes présents dans l'échantillon grâce à une courbe étalon.

### **IV.1.2/La méthode chromatographique**

La méthode chromatographique est utilisable à partir d'échantillons de sérum, de plasma ou de sang complet. C'est également une méthode de laboratoire qui nécessite un équipement spécialisé et du personnel qualifié.

#### **IV.1.2.1/Le principe**

Le principe est celui de l'adsorption compétitive. La méthode consiste à mettre en présence une quantité constante d'une protéine et d'une hormone marquée au tritium avec l'échantillon contenant le stéroïde à doser. Ainsi, il se fixe sur la protéine une quantité d'hormone radioactive inversement fonction de la quantité du stéroïde contenu dans l'échantillon à doser

On peut utiliser le protocole suivant (THIMONIER 2000) : on commence par extraire quasi spécifiquement le stéroïde de l'échantillon à l'aide d'hexane ce qui permet d'éliminer les autres stéroïdes endogènes. On évapore ensuite le solvant. Puis on incube avec du plasma d'animal contenant la protéine fixant (protéine CBG = corticosteroid binding globulin) et la corticostérone tritiée. Enfin, on sépare les stéroïdes libres de ceux liés à la CBG grâce à une chromatographie sur colonne de Sephadex puis on compte la radioactivité de la fraction liée avec un compteur à scintillation liquide.

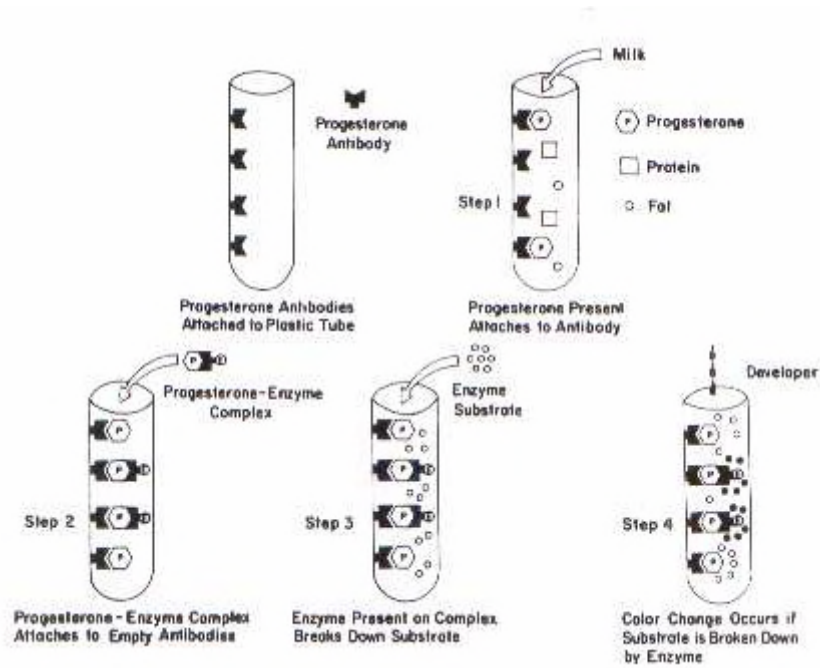
#### **IV.1.3/La méthode immuno-enzymatique**

Il s'agit de la méthode ELISA (Figure 29): « enzyme-linked immunosorbent assay ». Elle peut être employée à partir du sang, du plasma, du sérum ou du lait (THIMONIER 2000).

### **IV.1.3.1/Avantages**

Par rapport à la méthode radio-immunologique, elle présente l'avantage de sa plus grande accessibilité, de son faible coût, de l'innocuité des réactifs nécessaires et ne nécessite pas d'étape de préparation des échantillons dans le cas des tests rapides (c'est-à-dire réalisables en élevage) (NEBEL *et al.* 1988).

Il s'agit d'une méthode qualitative (KELTON *et al.* 1991). Le test détermine si le taux de l'hormone dans l'échantillon est plutôt « haut » ou « bas ». La plupart des kits rapides contiennent deux échantillons standard pour comparaison ce qui détermine trois catégories de réponses (positives, négatives ou non concluantes) ; certains kits ne contiennent qu'un échantillon standard ce qui détermine seulement deux catégories de réponses (positives ou négatives) (NEBEL *et al.* 1988).



**Figure 29:** Principe général d'un test rapide permettant d'évaluer la concentration en Progesterone dans un échantillon de lait par la méthode ELISA (d'après NEBEL 1988).

CHAPITRE II  
SYNTHESE  
DES  
TRAVAUX



## Synthèse

---

Les hormones sont des messagers biochimiques endogènes qui sont transportés par le sang vers les organes cibles. Certains influencent (hormones hypothalamiques et antéhypophysaires) ou miment (androgènes, estrogènes, progestagènes) directement ou indirectement les fonctions gonadiques. Comme toute substance appliquée ou administrée à un animal producteur de nourriture telle que les animaux producteurs de viande ou du lait et de la volaille, ces hormones sont administrées sous forme de médicaments. Elles sont utilisées soit dans un but thérapeutique, prophylactique, de diagnostic ou pour la modification des fonctions physiologiques ou du comportement (FAO/OMS, 1996). Cependant, l'utilisation des médicaments vétérinaires quelque soit le but doit obéir à des règles formelles dites de bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires. A cet effet, une bonne connaissance des propriétés pharmacologiques de ces médicaments est nécessaire car elle aide le vétérinaire praticien à choisir la meilleure stratégie thérapeutique pour l'animal en prescrivant celle dont le bénéfice est supérieur aux effets indésirables. Dans tous les cas, il est important de bien lire et de bien comprendre l'étiquette d'un médicament afin de l'utiliser de façon sécuritaire et efficace. Tout médicament vétérinaire doit porter une étiquette sur la quelle figurent les renseignements relatifs au produit, au mode d'utilisation, aux doses recommandées, à la voie d'administration, aux mises en garde et aux instructions sur l'entreposage.

Les vétérinaires devraient en faire une affaire de dignité de la profession car au de là des gains financiers pour suivis dans l'exercice de cette profession, il y a une valeur professionnelle des actes et la responsabilité du vétérinaire en matière de santé publique. La négligence de cet aspect de la profession conduit à des problèmes qui vont de la toxicité directe du médicament aux problèmes de résidus des médicaments y compris les risques d'inefficacité de ces produits actuellement en usage.

## Synthèse

---

Toute utilisation inappropriée ou illégale d'hormones sexuelles peut entraîner la présence de résidus dans les aliments d'origine animale tels que la viande ou le lait ce qui constitue un risque direct pour la santé des consommateurs. Généralement lorsqu'il s'agit d'additifs, la règle principale est que la substance soit incorporée à des doses très faibles ce qui limite l'apparition de ces substances et/ou de leurs résidus dans les produits alimentaires tirés des animaux qui les ont ingérés (CARON,1983). Le plus important réside dans les formes d'administration des médicaments vétérinaires qui utilisent des quantités relativement plus élevées de substances actives et qui par cette occasion laissent des résidus dans les aliments issus des animaux traités. Le problème de résidus est une réalité qui suscite beaucoup d'inquiétudes chez les consommateurs à cause de ses effets à long terme qu'ils peuvent entraîner. Ces résidus de médicaments sont sources de réactions allergiques, de risques embryotoxiques, de risques microbiologiques et des risques cancérigènes. Ces résidus sont généralement détectés par les différents systèmes de test d'une manière assez fiable.

**UTILISATION DES  
HORMONES SEXUELLES  
A DE FINS  
D'ENGRAISSEMENT**

## Synthèse

---

Généralement, les producteurs utilisent des stimulants pour trois raisons principales:

\*Améliorer la qualité de la viande. En effet, les animaux produisent plus de viande maigre au détriment du gras.

\*Améliorer l'efficacité de l'alimentation. On obtient ainsi un poids supérieur avec moins d'aliments.

\*Réduire les coûts de production. Le prix de la viande est réduit car une quantité supérieure de viande est produite avec des coûts de production inférieurs.

Néanmoins, depuis de très nombreuses années, le débat autour des hormones stimulant la croissance et améliorant les performances des animaux de rente est vif. Les stimulants de croissance hormonaux utilisés sont soit des hormones sexuelles naturelles ou des produits de synthèse dérivés des hormones naturelles administrés aux animaux afin d'améliorer leur aptitude à utiliser efficacement la nourriture. Par ce traitement, les animaux se développent plus vite avec la même quantité d'aliment.

Les Œstrogènes peuvent être produits synthétiquement et ils sont utilisés comme un médicament à titre de stimulateur de croissance. Parmi lesquels, l'E2 est la plus puissante et la plus active du groupe chez tous les mammifères. Elle a un rôle majeur dans le développement et le maintien des caractères sexuels femelles. Son action à titre de stimulateur de croissance est plus remarquable chez les animaux qui ont une faible concentration naturelle en œstrogènes notamment les génisses, les bouvillons ou les bovins castrés chez qui elle permet une augmentation de la croissance musculaire de l'ordre de 5 à 15%. En plus de l'un de ses nombreux rôles physiologiques est de mettre en réserve des protéines qui peuvent être utilisées durant des périodes précises telle que gestation et la lactation chez les femelles. Comme elle favorise aussi le dépôt protéique dans les muscles striés (ceux liés au squelette). Elle agit aussi sur la production d'hormones de croissance non stéroïdiennes comme les IGF (insulingrowthfactors). Si, au regard de leurs rôles, les œstrogènes semblent particulièrement importants pour notre organisme, une surexposition aux œstrogènes peut être associée à un plus grand risque de cancer des mamelles ou de l'utérus. Mais, chez le mâle il a été démontré que les œstrogènes avaient un effet direct sur la santé de la prostate et pouvaient favoriser sa cancérisation. En fait, l'hypertrophie et le cancer de la prostate font partie des conséquences de ce déséquilibre hormonal où le taux d'œstrogènes (hormones plus « fémininisantes ») augmente au détriment du taux de testostérone (hormone plus « mâle ») qui baisse.

## Synthèse

---

Il a été constaté chez l'espèce humaine, les œstrogènes en excès entraînent aussi chez le mâle des troubles tels que gynécomastie (prise de poitrine), troubles de l'humeur (genre tendance dépressive), perte de libido, infertilité. De plus, ils diminuent la biodisponibilité de la testostérone sanguine en faisant augmenter la protéine qui transporte à la fois œstrogènes et testostérone dans le sang (la SHBG). En effet, la proportion de testostérone libre dans le sang (non liée à cette protéine SHBG) qui est la forme active de la testostérone va donc diminuer. La balance va encore plus pencher du côté des hormones féminines. C'est un cercle vicieux.

Les androgènes naturels et de synthèse tels que la 19-nortestostérone et le Trenbolone, essentiellement des anabolisants sont également commercialisés sous forme médicamenteuse provoquent une virilisation de la morphologie de l'individu absorbant ce type de molécule et une modification des muscles, de la voix, de la pilosité, et du comportement. A cet effet, les veaux de boucherie (veaux lourds) comprenant essentiellement deux catégories: les veaux de lait dont l'alimentation repose principalement sur l'emploi de lactoreplaceurs et les veaux de grains qui sont principalement engraisés dans ce but.

Néanmoins, leur utilisation de ces substances à des fins zootechniques ou d'amélioration des performances sportives est interdite et leur emploi thérapeutique reste autorisé.

**UTILISATION DES  
HORMONES SEXUELLES  
A DE FINS  
DE DIAGNOSTIC**

## Synthèse

---

Les variations hormonales qui se produisent durant le cycle ont des répercussions sur la multiplication et la différenciation des cellules. L'œstradiol est la plus active des trois hormones œstrogènes dans l'organisme. Son taux est variable au cours de la vie d'un individu jusqu'à la puberté, il est relativement bas puis s'élève dès l'arrivée du cycle oestral.

Les stéroïdes gonadiques sont à des concentrations très faibles dans le sang circulant et leur dosage nécessite donc des méthodes très spécifiques fondées sur une reconnaissance immunologique: radio-immunologique (RIA) ou enzymo-immunologique (EIA). (LEROYER C., 2000). La corrélation entre les résultats des méthodes radio-immunologique et immunoenzymatique est excellente (0,93 lorsque le test ELISA est réalisé en laboratoire 0,79 lorsqu'il s'agit d'un test rapide utilisé en ferme) (NEBEL *et al.*1988). D'autres (KELTON *et al.* 1991) ont évalué la qualité d'un test rapide immuno-enzymatique par rapport à la méthode standard radio-immunologique et rapportent : une sensibilité de 90,3%, une spécificité de 84,2%, une valeur prédictive positive de 95,1% et une valeur prédictive négative de 71,6%.

Les dosages d'œstradiol chez les animaux et plus particulièrement les carnivores sont difficiles à effectuer par les laboratoires d'analyses médicales humaines car les taux sont beaucoup plus bas que chez la femme. Il vaut mieux donc s'adresser aux laboratoires spécialisés en analyse endocrinologique vétérinaire. (DRIANCOURT M.-A., LEVASSEUR M.-C., (2001).Malgré cela, compte tenu de son faible taux circulant, l'interprétation de l'œstradiolémie est sujette aux imprécisions de dosage même avec des techniques sophistiquées. (DAL PRATO,2008). De plus en endocrinologie chaque laboratoire détermine lui-même ses propres valeurs usuelles et celles-ci peuvent varier considérablement (de 20 à 50%). (LEROYER C., 2000). Enfin, le taux d'œstradiol fluctue rapidement chez la chienne au cours du pro-oestrus. De ce fait, une prise de sang isolée ou un dosage trop espacé ne permet pas toujours de détecter une anomalie de sécrétion de cette hormone. (ONCLIN K ,2000).Le dosage d'œstradiol peut être ponctuel ou sérié. Il n'existe aucune étude expérimentale sur le dosage sérié de l'œstradiol. Certains auteurs l'incluent pourtant dans leur démarche diagnostic en cas d'infertilité et lui attribuent un grand intérêt théorique. Seules des études sur l'hyperœstradiolémie par dosage ponctuel existent dans la littérature.

## Synthèse

---

Lors de la mise au point des méthodes de dosage, les industriels ou les laboratoires devront être particulièrement vigilants à différents points. Tout d'abord, les molécules recherchées peuvent présenter une homologie de structure. Ceci est tout particulièrement vrai pour les stéroïdes.

Issues du cholestérol via la stéroïdogénèse, ces molécules ont des structures très proches entre elles expliquant les réactions croisées possibles lors de leur dosage. Ces interférences sont fréquentes avec les stéroïdes physiologiques mais aussi avec les molécules de synthèse utilisées dans la pharmacopée.

Certains auteurs utilisent le dosage sérié d'œstradiol comme outil dans leur conduite diagnostique théorique. Le dosage sérié de l'œstradiol semble être en théorie un élément essentiel dans la démarche diagnostique de l'infertilité chez la chienne. Il doit cependant être associé au dosage de la progestérone pour être interprétable.

L'estimation de l'imprégnation ostrogénique se fait principalement par le dosage de l'estradiol (E2). Néanmoins, l'estimation de la concentration de l'estriol (E3) et de l'estrone (E1), stéroïdes moins actifs que l'E2 peut être intéressante dans certains cas particuliers. L'estrone est dosé dans certains cas de puberté précoce, de gynécomastie chez l'homme ou de suivi de traitement de la ménopause.

La cristallisation du col sous la forme de feuilles de fougères sous l'influence des œstrogènes est l'une des caractéristiques du utilisée à des fins diagnostiques. Chez la vache, le mucus cervical peut s'écouler par la vulve au moment de l'œstrus ce qui facilite la progression des spermatozoïdes dans le canal cervical. Les œstrogènes exercent également chez les ruminants un effet lutéolytique. Toute perfusion d'œstradiol induit l'atrésie folliculaire suite à la baisse du taux circulant de FSH. A partir du moment où la concentration en œstradiol décline, un redressement du taux de FSH a lieu et une nouvelle vague folliculaire émerge après.

L'augmentation du nombre des jeunes follicules antraux coïncide avec l'accumulation d'œstradiol dans l'antrum en stimulant ainsi la prolifération des cellules de la granulosa et la formation de l'antrum. L'interprétation d'un frottis consiste en l'identification des différents types cellulaires. Certains auteurs préconisent pour estimer l'activité des œstrogènes, d'observer l'indice de kératinisation des cellules de l'épithélium vaginal. La réponse serait spécifique et dose-dépendante. Ainsi, le pourcentage de cellules kératinisées permettrait d'évaluer le taux d'œstrogènes plasmatiques. (ONCLIN K, 2000).



## Synthèse

---

Ainsi une étude mettant en relation le taux d'œstradiol, le taux de progestérone, les différents types cellulaires de l'épithélium vaginal et le comportement d'une chienne au cours des chaleurs met en évidence une corrélation nette entre un taux d'œstradiol élevé et une augmentation du pourcentage de cellules superficielles et anucléées.

Une corrélation hautement significative entre la concentration en progestagènes du plasma veineux ovarien et d'une part le jour du cycle d'autre part la concentration dans le corps jaune a été mise en évidence. On a de même montré une corrélation hautement significative entre le taux plasmatique de progestagènes dans la veine jugulaire et la concentration dans le corps jaune. Ainsi, l'énucléation totale d'un corps jaune fonctionnel entraîne une chute du taux de progestérone plasmatique périphérique de plus de 50 % en trente minutes. En effet le temps de demi-vie de la progestérone est court, de l'ordre d'une vingtaine de minutes. Le taux de clearance hépatique n'a pas été déterminé mais on pense qu'il est constant chez la vache quel que soit son état physiologique.

Il a été montré dans une étude que les taux de progestérone plasmatique variaient de 0,4 ng/mL en moyenne lors de l'œstrus à 6,6 ng/mL en moyenne au maximum de la phase lutéale (individuellement, de 6,1 à 10,2 ng/mL). Les taux maximums de progestérone plasmatique en phase lutéale étaient obtenus entre le jour 11 et le jour 20 du cycle (NB : dans cette étude, œstrus = jour 1 du cycle et non pas jour 0 ...). Les taux de progestérone plasmatique augmentaient rapidement du jour 3 au jour 8 du cycle puis plus lentement du jour 8 au jour 17. De plus, il semblerait que le facteur racial influence la progestéronémie lors de la phase lutéale : elle serait par exemple plus élevée chez les Charolaises et les Normandes que chez les Frisonnes.

Les kits disponibles mesurent la testostérone totale, l'évaluation de la forme libre est difficile au vu des faibles concentrations et des réactions croisées possibles (surtout chez les primates). L'estimation de la concentration de la testostérone libre ou de la testostérone biodisponible (c'est-à-dire la testostérone libre et celle liée à l'albumine) n'a d'intérêt que dans le cas où l'on suspecte une modification importante de la concentration de la SHBG ou de l'albumine. Leur concentration faible résulte d'un équilibre permanent avec la testostérone totale est délicate à déterminer. Pour la testostérone libre, deux méthodologies sont utilisables: la dialyse à l'équilibre et méthode de référence et le dosage direct. Cependant ce dernier est décrit comme mal corrélé à la dialyse à l'équilibre. Le dosage de la testostérone biodisponible est réalisé grâce à une précipitation sélective de la SHBG suivie d'un immunodosage. Enfin, le calcul permet d'estimer de manière relativement correcte ces concentrations si les valeurs normales associées à chacun des modes de calcul sont utilisées.

**UTILISATION DES  
HORMONES SEXUELLES  
A DE FINS  
DE MAITRISE  
DU CYCLE SEXUEL**

## Synthèse

---

Les traitements de maîtrise des cycles sexuels s'appuient sur deux principes :

Le contrôle de la durée de vie du corps jaune et le contrôle de la croissance folliculaire (GRIMARD, 2003). Parmi les paramètres recherchés dans les études menées dans l'induction de la synchronisation des chaleurs sont : le taux d'ovulation après traitement (ou taux d'œstrus) et le taux de gestation à l'œstrus induit.

Les traitements de maîtrise des cycles utilisent différentes hormones seules ou associées. Ils permettent de synchroniser et parfois d'induire l'ovulation et d'inséminer sur chaleurs observées ou non (FOURNIER, 2004).

Les traitements à base de progestagènes ou de progestérones sont les plus efficaces sur les femelles non cyclées (GRIMARD, 2003). Ils permettent de synchroniser correctement la fonction folliculaire et la fonction lutéale. Cette double action est la clef de leur efficacité (BOGA, 1995). Les protocoles à base de progestagène ou de progestérone consistent en la pose d'un implant ou d'un dispositif intra-vaginal diffusant un progestagène ou de la progestérone pendant 7 à 11 jours. La mise en place de ces dispositifs permet la libération de progestérone. En simulant la phase lutéinique, ils agissent ainsi comme un corps jaune artificiel. La progestérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la GnRH et la sécrétion de LH se maintient à une décharge toutes les deux à quatre heures insuffisante pour obtenir l'ovulation. De l'autre côté, les sels d'œstradiol par leur action antilutéotrope et lutéolytique préviennent la formation du corps jaune ou provoquent sa régression en début d'évolution. Ils suppriment la production de FSH et entraînent la disparition de la vague folliculaire en cours. L'émergence d'une nouvelle vague folliculaire se produit trois à cinq jours plus tard dès la baisse du taux des œstrogènes (ENNUYER, 2000).

La diversité des protocoles à base d'un implant de progestagènes (ajout d'œstradiol, de GnRH, de prostaglandine F<sub>2α</sub>, d'eCG) rend leur utilisation possible chez toutes les catégories d'animaux. Ils sont toutefois principalement utilisés et étudiés sur les bovins allaitants. En ce qui concerne les bovins laitiers, les études ont été principalement réalisées avec des dispositifs intravaginaux relargant de la progestérone (PRIDOESTROL<sup>®</sup> ou CIDR).

La mise en place de l'implant CRESTAR SO<sup>®</sup> (pose de 9 à 11 jours) doit être combinée à une injection de GnRH permettant de renouveler la population folliculaire. Les autres dispositifs (dispositifs intravaginaux PRID<sup>®</sup> ou CIDR<sup>®</sup>) ne sont pas posés plus de 7 à 9 jours pour éviter une maturation trop longue des follicules.

## Synthèse

---

Les protocoles à base de progestagène sont utilisés en cas de mauvaise détection des chaleurs sur des primipares ou multipares. Associés à une injection d'eCGauretrait du dispositif, ils sont particulièrement adaptés pour les femelles non cyclées.

Auparavant, ce traitement était associé à une injection d'œstradiol à la mise en place du dispositif à base de progestagène ou de progestérone permettant l'atresie du ou des follicule(s) présent(s) et l'émergence d'un nouvel vague de croissance folliculaire 3 à 6 jours plus tard (Picard-Hagen *et al.*, 2005). Les œstrogènes ont en plus une activité lutéolytique sur les corps jaunes fonctionnels et antilutéotrope provoquant la disparition d'un corps jaune en formation (Grimard *et al.*, 2003).

Au moment du retrait du dispositif, la chute du taux de progestérone entraîne la libération du feed-back négatif, la GnRH ainsi libérée provoque une augmentation de la fréquence des décharges de LH permettant l'ovulation du follicule dominant. Dans les cas où la décharge de LH risquait d'être insuffisante, l'injection de PMSG par l'augmentation de concentration plasmatique d'œstrogène qu'elle provoque entraîne le pic préovulatoire de LH et l'ovulation (Grimard *et al.*, 1996). Les chaleurs apparaissent dans un délai de trois à cinq jours, chez 88 à 90% des femelles ayant reçu une spirale vaginale et chez 76 à 98% des femelles ayant reçu un implant sous-cutané (Hanzen, 1991). Lorsque ce traitement est associé à une injection de PgF<sub>2α</sub> 24 à 48 heures avant ou lors du retrait du dispositif, la synchronisation des chaleurs et la fertilité sont meilleures que celles des témoins (variation de 63 à 98% du taux de synchronisation et de 42 à 66% du taux de fertilité) (Hanzen, 1991). Néanmoins, sans injection d'œstradiol, il y a risque de persistance du follicule dominant. L'ovocyte contenu dans le follicule est alors âgé au moment de l'ovulation et de moins bonne qualité ce qui entraîne une diminution du taux de gestation. Pour pallier à ce phénomène, différentes stratégies ont été mises en place par les laboratoires.

De point de vue législatif, l'utilisation d'œstrogènes dans la thérapeutique des animaux de rente est désormais interdite. En effet, la Commission Européenne suite à une évaluation des risques

de certaines hormones a considéré l'œstradiol 17β comme cancérigène alors que l'Agence Européenne de médicament l'a classé parmi les substances dont les résidus éventuels sont totalement inoffensifs pour le consommateur (DRIANCOURT M.-A., LEVASSEUR M.-C., 2001). La Commission Européenne a voté le 22 septembre 2003 la directive 2003/74/CE en interdisant l'œstradiol 17β et ses dérivés à partir du 14 octobre 2006.

## Synthèse

---

A compter de cette date, il est interdit aux éleveurs et aux techniciens de détenir ou d'administrer les médicaments à base d'œstradiol disponibles en France. Seuls les vétérinaires pouvaient les prescrire et les administrer pendant la période transitoire c'est-à-dire jusqu'à leur interdiction totale (BALLERY, 2005).

Depuis 2006, le traitement progestagène est associé à une administration de GnRH (250mg) 30 heures après le retrait de l'implant. Il en résulte une augmentation de la fertilité à l'œstrus induit lorsqu'une seule insémination artificielle est réalisée 48 à 56 heures après le retrait de l'implant. Les traitements à base de progestatifs peuvent être utilisés sans administration d'œstrogènes. Cependant, **Beal (1996)** montre que la fertilité est diminuée quand le traitement progestatif est commencé après le 14<sup>ème</sup> jour du cycle œstral. Cette diminution est associée à l'apparition d'un follicule dominant persistant pendant le traitement progestatif sur 80 % des vaches. C'est ce follicule qui ovule après l'arrêt du traitement. La croissance du follicule dominant est due à une augmentation de la pulsativité de LH

au cours du cycle quand le corps jaune a régressé. Dans ces traitements, les progestagènes exogènes inhibent l'œstrus et l'ovulation mais ils ne sont pas capables en l'absence de progestérone endogène, de supprimer complètement la pulsativité de LH. Le traitement progestatif classique sans œstrogènes n'a maîtrisé donc que la phase lutéale, la croissance des follicules au moment où débute le traitement n'est pas contrôlée.

L'administration initiale d'œstrogène permet une reprise d'une nouvelle vague de croissance folliculaire de façon très précise 4,3 jours en moyenne après le début du traitement ; cela est un élément essentiel pour obtenir une bonne synchronisation de l'ovulation (Bo et al., 1995). Par contre, les résultats du nouveau traitement CRESTAR SO<sup>®</sup> montreront s'il est aussi efficace que l'ancien traitement CRESTAR<sup>®</sup>. Ce nouveau protocole a obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour les vaches et les génisses laitières et allaitantes cyclées et non cyclées. Quelques études ont déjà été réalisées pour comparer son efficacité à celle de l'ancien protocole chez des vaches allaitantes. Les résultats de ces études ne montrent pas de différence (BEFFARA, 2006; CHASTANT-MAILLARD S, FOURNIER R, REMMY, 2005). La suppression de l'injection d'œstradiol en début de traitement de synchronisation des chaleurs risque d'entraîner une diminution de la fertilité à l'œstrus induit. Ryan et al. (1995) ont obtenu une moins bonne fertilité avec un traitement sans œstrogène par rapport à un traitement avec œstrogènes (RYAN

## Synthèse

---

DP,1995).L'œstradiol permet un contrôle de la vague folliculaire par son action stimulante sur les sécrétions de FSH et LH.

Sans son action, les vagues folliculaires ne sont pas synchronisées ce qui remet en question l'efficacité des traitements. Les deux laboratoires commercialisant les médicaments contenant des œstrogènes ont dû les retirer du marché et chercher de nouveaux protocoles pour les traitements de synchronisation des chaleurs. Ils ont chacun choisi une alternative différente (FOURNIER,2004):

\*l'utilisation des dispositifs de progestagène seul avec une administration de prostaglandine vers ou à la fin du traitement. L'injection de prostaglandine en fin de traitement est indispensable pour lyser un corps jaune éventuellement présent. Mais une telle approche ne permet pas toujours de contrôler le renouvellement de la vague folliculaire. Si un gros follicule est présent au début du traitement, c'est lui qui ovulera libérant un ovocyte « âgé » subfertile.

\*combinaison de l'utilisation des progestagènes avec la GnRH. La GnRH en début de traitement permet de faire ovuler tous les follicules sensibles à la LH présents ce qui synchronise les vagues folliculaires. L'injection de prostaglandine 48 heures avant le retrait de l'implant permet de lyser le corps jaune éventuellement présent en début de traitement et les secondaires formés suite à l'injection de GnRH. Le coût du nouveau protocole est bien plus élevé en raison de l'injection de RECEPTAL<sup>®</sup> [GRIMARD à,2003]. Le prix d'achat central de l'ancien implant CRESTAR<sup>®</sup> et ses injectables (benzoate d'œstradiol, PROSOLVIN<sup>®</sup>) était de 10,10 euros contre 12,80 euros pour la nouvelle méthode CRESTAR SO<sup>®</sup> à savoir : l'implant CRESTAR<sup>®</sup>, les doses de PROSOLVIN<sup>®</sup> et de RECEPTAL<sup>®</sup> soit une augmentation de 28% (RYAN DP, 1995). Ceci pourrait, dans un avenir proche être modifié, Intervet souhaitant proposer un pack comprenant l'implant et les injections nécessaires de prostaglandine et de buséréline: le prix pourrait baisser et ainsi être plus attractif. En plus, leur coût est supérieur au protocole « double injection de prostaglandine » mais comparable à celui du protocole GPG (Picard-Hagen *et al*, 2005). Les pertes d'implant existent mais elles sont faibles : de 0 à 5% selon les études mais elles peuvent être beaucoup plus importantes si l'implant est posé à un endroit inadapté de l'oreille. Ainsi, Spitzer *et al*. (1978) constatent des pertes variant beaucoup en fonction de la localisation de

## Synthèse

---

l'implantation : de 5% si l'implant est posé à la base ou au milieu de l'oreille à 36% s'il est posé à l'extrémité de l'oreille. Il peut parfois se développer une infection au lieu d'implantation. Pour la limiter, il convient de réaliser la pose de la manière la plus propre possible.

# CONCLUSION



## Conclusion

---

Les hormones sexuelles sont réparties en deux groupes d'hormones chez la femelle ((Estrogènes et Progestagènes) et seulement en une seule catégorie chez le mâle (les androgènes). Elles jouent un rôle très important sur le fonctionnement de l'appareil reproducteur mâle et femelle et les métabolismes.

\*Les œstrogènes sont responsables au développement et le maintien des organes sexuels féminins, l'augmentation du taux de cholestérol, la stimulation de l'activité ostéoblastique (responsable de la formation osseuse) et la stimulation de la synthèse de certains facteurs de la coagulation.

\* Les progestatifs naturels et notamment la progestérone favorise la nidation de l'œuf fécondé, maintient la gestation et possède une action anti-ovulatoire. Ils peuvent être utilisés chez les femelles cyclées ou non cyclées. Ils sont utilisés à cet effet pour diverses indications thérapeutiques ou zootechniques.

\*Les androgènes interviennent dans la différenciation du phénotype masculin durant le développement embryonnaire, le développement et le maintien des caractères sexuels secondaires masculins ainsi qu'une action anabolisante sur les muscles et les os.

Les stéroïdes sexuels peuvent être utilisés en médecine vétérinaire:

\*Soit à des fins de diagnostic : Pour déterminer la fertilité masculine ou féminine, déterminer le moment d'ovulation, de la gestation ou de mise bas par dosage d'hormones dans le sang ou le lait.

\*Soit à des fins d'engraissement dans l'élevage du bétail pour améliorer le gain de poids moyen et le rapport graisse/viande.

\*Comme, elles sont également recommandées dans la maîtrise du cycle sexuel soit pour un intérêt zootechnique par induction de l'ovulation et de la synchronisation des chaleurs afin d'améliorer les performances reproductives, soit pour un but thérapeutique, notamment dans le traitement de l'anoestrus post-partum, du suboestrus et le traitement des kystes folliculaires. Néanmoins, leur utilisation diffère d'une région à une autre selon la réglementation appliquée dans ces pays.

Les hormones sexuelles naturelles et leurs dérivés de synthèse sont employées sous forme de médicaments vétérinaires pour être utilisés pour le traitement des maladies, pour prévenir et maîtriser les infections, stimuler la croissance et en fin favoriser l'efficacité de la production.

## Conclusion

---

Néanmoins, une utilisation illégale d'hormones sexuelles peut entraîner la présence de résidus dans les aliments d'origine animale ce qui constitue un risque direct sur la santé des consommateurs. C'est pour cela, l'utilisation de ces substances quelque soit le but visé doit obéir à des règles formelles dites de bonnes pratiques d'utilisation des médicaments vétérinaires. Le médicament doit alors être accompagné de renseignements sur l'identification du produit, sur l'espèce et la classe d'animaux aux quelles il est destiné, sur le mode d'emploi et sur le délai d'attente. Ces règles intéressent aussi bien les médicaments utilisés à de fins de diagnostic, de prévention, de traitement, de correction ou de modification des fonctions organiques.

Il est recommandé donc à tout vétérinaire utilisant les hormones sexuelles en pratique vétérinaire quelque soit le but visé de respecter en premier lieu les indications et les règles préconisées afin de réduire le risque de résidus d'une part et protéger la santé des consommateurs d'autre part.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques

---

BALLERY R. *Mise au point sur les protocoles de maîtrise des cycles chez les bovins.* Thèse Méd. Vét., Alfort, 2005, 136 pages.

BARNES MA, KAZMER GW, BIERLEY ST. Gonadotropic and ovarian hormone response in dairy cows treated with norgestomet and oestradiol valerate. *Theriogenology*, 1981, 16, 13-25.

BARTHELEMY C., (2009), Etude statistique des résultats d'inséminations réalisées au CERREC depuis 1995, Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 116 p.

BAJEMA D.H., HOFFMAN M.P., AITCHISON T.E., FORD S.P. (1994)  
Use of cow-side progesterone tests to improve reproductive performance of high producing dairy cows. *Theriogenology*, 42, 765-771

BEAL WE. Application of knowledge about corpus luteum function in control of estrus and ovulation in cattle. *Theriogenology*, 1996, 45, 1399-1411.

BEFFARA C. Comparaison de l'efficacité du traitement de synchronisation des chaleurs Crestar<sup>®</sup> classique avec celle d'un nouveau traitement combinant buséréline, implant Crestar<sup>®</sup>, prostaglandine F2 $\alpha$  et eCG chez la vache allaitante. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2006, 91 pages

BLANCHARD S., (2006), L'insuffisance lutéale chez les femelles domestiques et la femme, Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine de Créteil, Créteil, 123 p.

BOGAERTS P., (2008), « Détermination de l'ovulation chez la chienne », *Point Vét.*, vol. 39 (N° Spécial), pp 7-12

BO GA, ADAMS GP, CACCIA M, MARTINEZ M, PIERSON RA, MAPLETOFT RJ. Ovarian follicular wave emergence after treatment with progestagen and oestradiol in cattle. *Anim. Reprod. Sci.*, 1995, 39, 193-204.

## Références bibliographiques

---

CHASTANT-MAILLARD S, FOURNIER R, REMMY D. Les vagues folliculaires : leurs conséquences sur la reproduction de la vache allaitante. *In: Journées Techniques des GTV Bourgogne*, Autun, 13 octobre 2005, 128-136.

DAL PRATO L, BIANCHI L, CATTOLI M, TAROZZI N, FLAMIGNI C, BORINI A., (2008), « Vaginal gel versus intramuscular progesterone for luteal phase supplementation: a prospective randomized trial. », *Reproductive Biomedicine Online*, vol. 16, (n°3), pp. 361-367

DERIVAUX J., ECTORS F., (1986), Hormones de la reproduction, In : Derivaux J., Ectors F. (eds.), *Reproduction chez les animaux domestiques*, Editions Cabay, Louvain-la-Neuve, pp 131-283

DISKIN MG, SREENAN JM, ROCHE JF. Controlled breeding systems for dairy cows. *In: Fertility in the high producing dairy cow, Occasional publication n°26*, 2001, British Society of Animal Science, Edinburgh, 175-193.

DRIANCOURT M.-A., LEVASSEUR M.-C., (2001), Cycles oestriens et cycles menstruels, In : Thibault C., Levasseur M.-C. (eds.), *La reproduction chez les Mammifères et l'Homme*, INRA Editions, Paris, pp. 680-698

ENNUYER M. Les vagues folliculaires chez la vache : applications pratiques à la maîtrise de la reproduction. *Le point vétérinaire*, 2000, 31, 377-383.

FOURNIER R, DRIANCOURT MA, BARRETEAU S. Synchronisation des chaleurs et IA programmée chez les bovins. Comment maintenir une bonne fertilité avec des progestagènes sans oestrogènes? *In: Journées nationales des GTV*, Tours, 2004, SNGTV, 889-892.

GRANNER D. K., (2002), Hormones et gonades, In : Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W. (eds.), *Biochimie de Harper, 25e édition américaine*, Les Presses de l'Université Laval, De Boeck, pp 594-608

GRIMARD B, HUMBLOT P, MIALOT JP, PONTER AA, CHASTANT S. Efficacité des traitements de synchronisation des chaleurs chez les bovins. *INRA Prod. Anim.*, 2003, 16,

## Références bibliographiques

---

211-227.

GRIMARD B, HUMBLOT P, MIALOT JP. Conditions de réussite de la synchronisation des chaleurs chez les vaches allaitantes. In: *Pathologie et Nutrition, Journées Nationales des GTV*, Paris, 1996, SNGTV, 203-210.

HANZEN C, LAURENT Y. Applications des progestagènes au traitement de l'anoestrus fonctionnel dans l'espèce bovine. *Ann. Med. Vet.*, 1991, 135, 547-557.

HANZEN C, LOURTIE O, DRION PV. Le développement folliculaire chez la vache : I- Aspects morphologiques et cinétiques. *Ann. Med. Vet.*, 2000, 144, 223-235.

KASSA T., AHLIN K.A., LARSSON K., KINDAHL H. (1986)  
The effect of mastitis on milk progesterone concentration in dairy cows  
*Nord. Vet.-Med.*, 38, 352-359

KASTELIC JP, OLSON WO, MARTINEZ M, COOK RB, MAPLETOFT RJ.  
Synchronization of estrus in beef cattle with norgestomet and estradiol valerate. *Can. Vet. J.*, 1999, 40, 173-178.

KELTON D.F., LESLIE K.E., ETHERINGTON W.G., BONNETT B.N., WALTON J.S.  
(1991) Accuracy of rectal palpation and of a rapid milk progesterone enzymeimmunoassay for determining the presence of a functional corpus luteum in suboestrus dairy cows *Can. Vet. J.*, 32, 286-290

LEROYER C., (2000), Etude de la cinétique de la progestéronémie en fin de gestation chez la chienne : application à la prévision de la date de mise bas, Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes, 159 p.

MONTIEL F, AHUJA C. Body condition and suckling as factors influencing the duration of postpartum anestrus in cattle: a review. *Anim. Reprod. Sci.*, 2005, 85, 1-26.

NEBEL R.L. (1988) Symposium: cowside tests. On-farm milk progesterone tests  
*J. Dairy Sci.*, 71, 1682-1690

## Références bibliographiques

---

ONCLIN K., VERSTEGEN J.P., CONCANNON P.W., (2000), « Time-related changes in canine luteal regulation : in vitro effects of LH on progesterone and prolactin during pregnancy », *Journal of Reproduction and Fertility*, (n°118), pp. 417-424

PICARD-HAGEN N, HUMBLLOT P, BERTHELOT X. Principes et facteurs de variation des résultats. *Le point vétérinaire, N° Spécial Reproduction des ruminants : maîtrise des cycles et pathologie*, 2005, 36, 28-31.

ROBEL P., (2001), La stéroïdogénèse : les enzymes et la régulation de leur expression génomique, In : Thibault C., Levasseur M.-C. (eds.), *La reproduction chez les mammifères et l'Homme*, INRA Editions, Paris, pp. 144-153

RYAN DP, SNIJDERS S, YAAKUB H, O'FARRELL KJ. An evaluation of estrus synchronization programs in reproductive management of dairy herds. *J. Anim. Sci.*, 1995, 73, 3687-3695.

SPITZER JC, NISWENDER GD, SEIDEL GE, JR., WILTBANK JN. Fertilization and blood levels of progesterone and LH in beef heifers on a restricted energy diet. *J. Anim. Sci.*, 1978, 46, 1071-1077.

SZIKOLA M., (2001), Insuffisance lutéale chez la chienne. Etude de la cinétique de la progestérone micronisée administrée par voie orale, Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 81 p.

THIMONIER J. (2000) Détermination de l'état physiologique des femelles par analyse des niveaux de progestérone INRA Prod. Anim., 13, 177-183.