

# Modificateurs de la fonction de reproduction

Janvier 2025

Pr Y. MALLEM

# Plan du cours

17 chapitres

- Les anti-inflammatoires (chapitres 1 et 2)
- Les modificateurs des fonctions digestive et hépatique (3)
- Les modificateurs de la fonction urinaire (4)
- Les modificateurs de la fonction circulatoire (5 à 7)
- Les modificateurs respiratoires (8)
- Les modificateurs du système nerveux (9 à 15)
- Les modificateurs de la fonction de reproduction (16)
- Les promoteurs de croissance en élevage (17)

# Modificateurs de la fonction de reproduction

- hormones stéroïdiques sexuelles (Rang A)
- hormones gonadotropes et facteurs de contrôle (Rang B)
- Prostaglandines (Rang A)
- modificateurs de la motricité utérine
  - Utérokinétiques (Rang B)
  - Tocolytiques (Rang A)

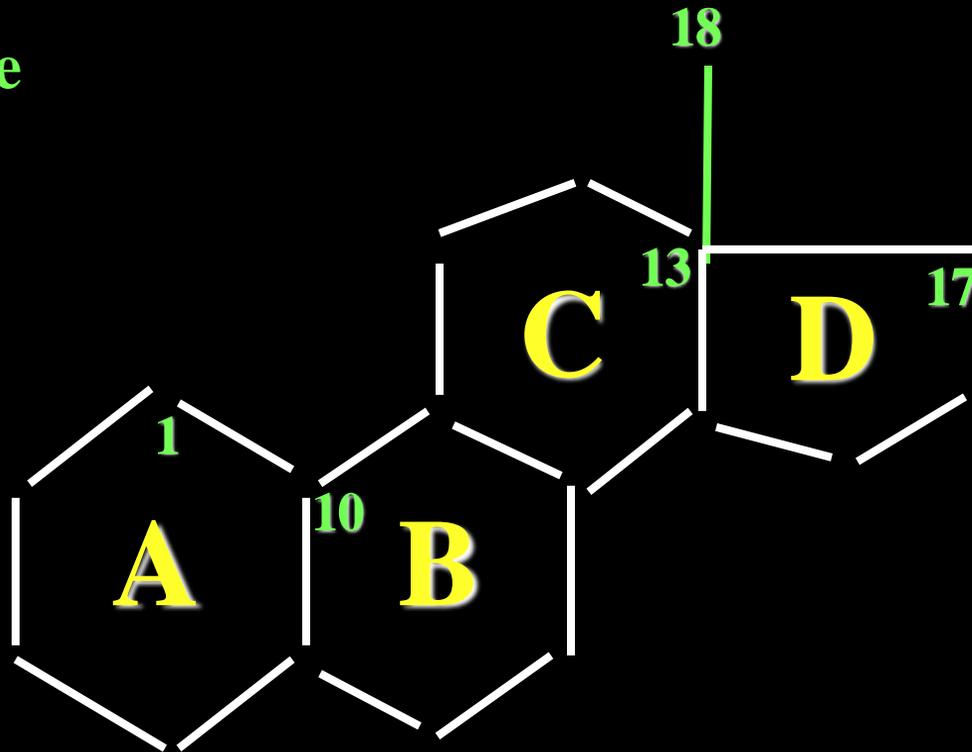
# Plan

- INTRODUCTION
- HORMONES STÉROÏDIQUES SEXUELLES
  - Pharmacie chimique
  - Pharmacologie
  - Thérapeutique
- GONADOTROPINES ET FACTEURS DE CONTRÔLE
- PROSTAGLANDINES
- MODIFICATEURS DE LA MOTRICITÉ UTÉRINE

# Hormones sexuelles

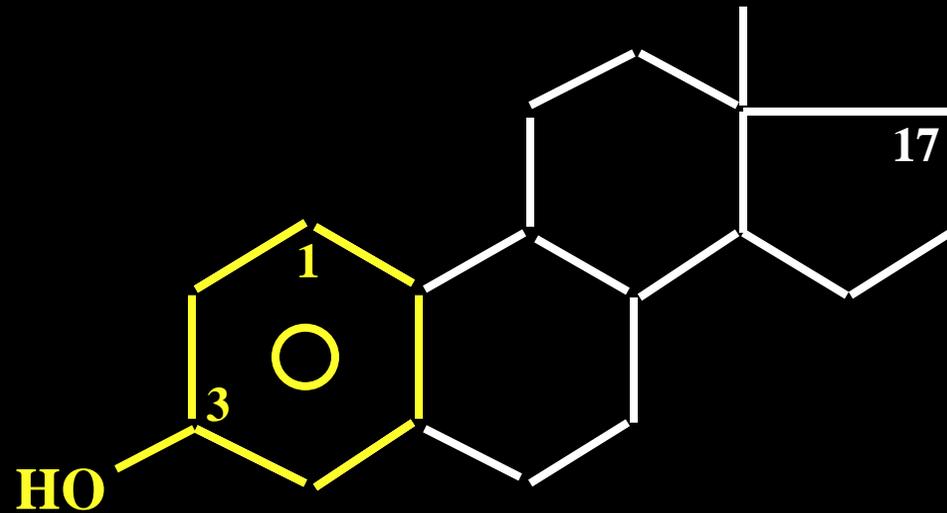
- hormones sexuelles et succédanés artificiels
- noyau stérane

Estrane

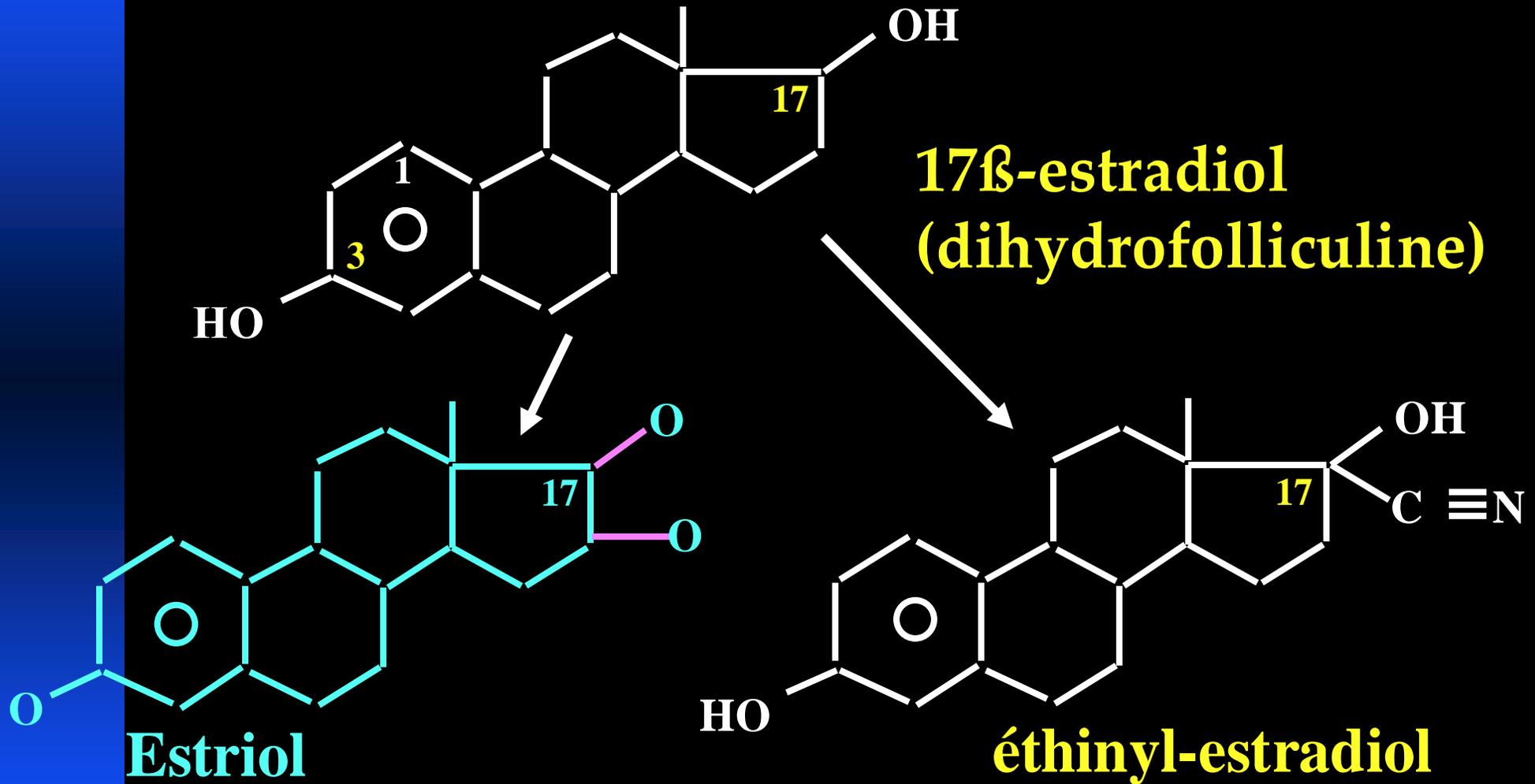


# Structure des estrogènes (1)

□ estrane (C18)

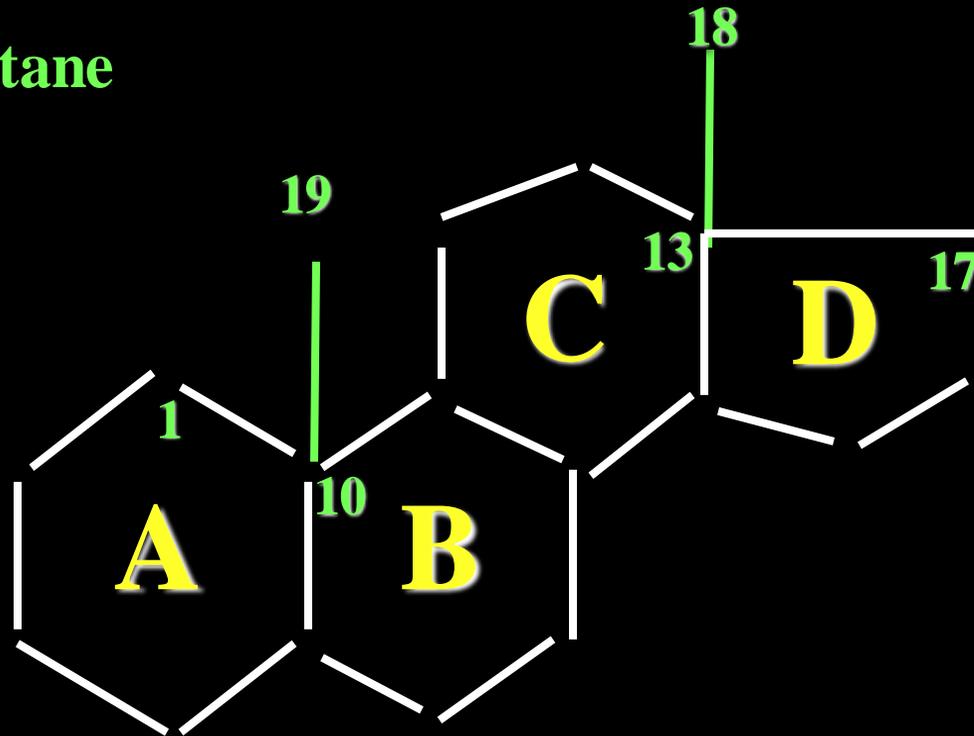


# Structure des estrogènes (2)



# Hormones sexuelles

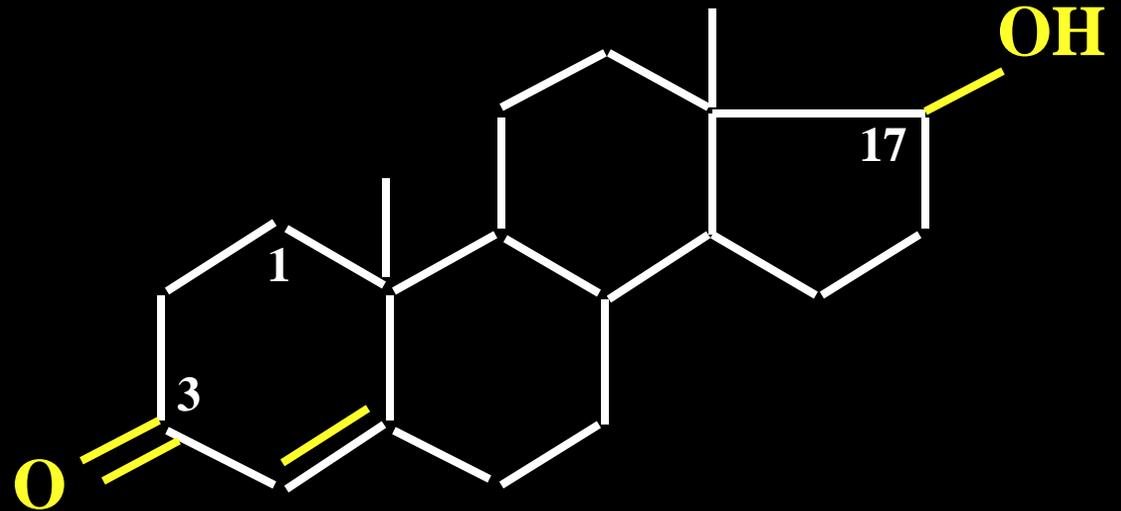
Androstane



# Structure des androgènes (1)

□ androstane (C19)

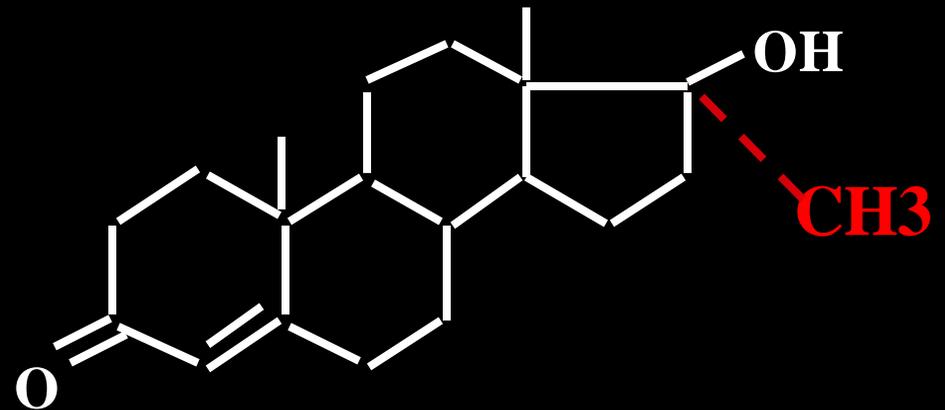
□ testostérone



# Structure des androgènes (2)

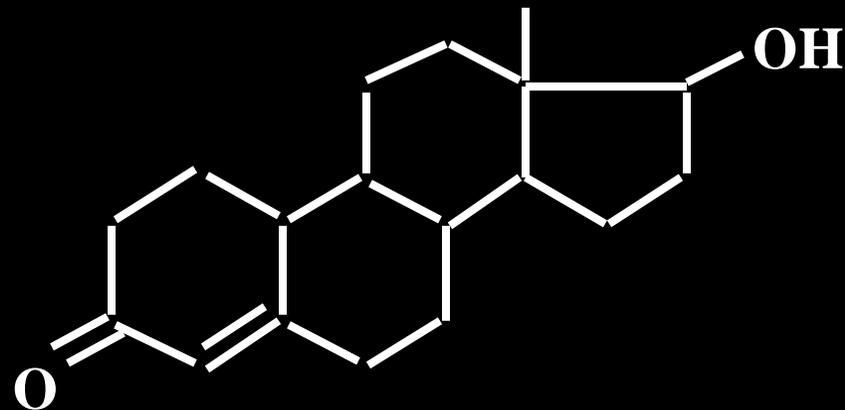
dérivés de l'androstane (C19)

Méthyltestostérone

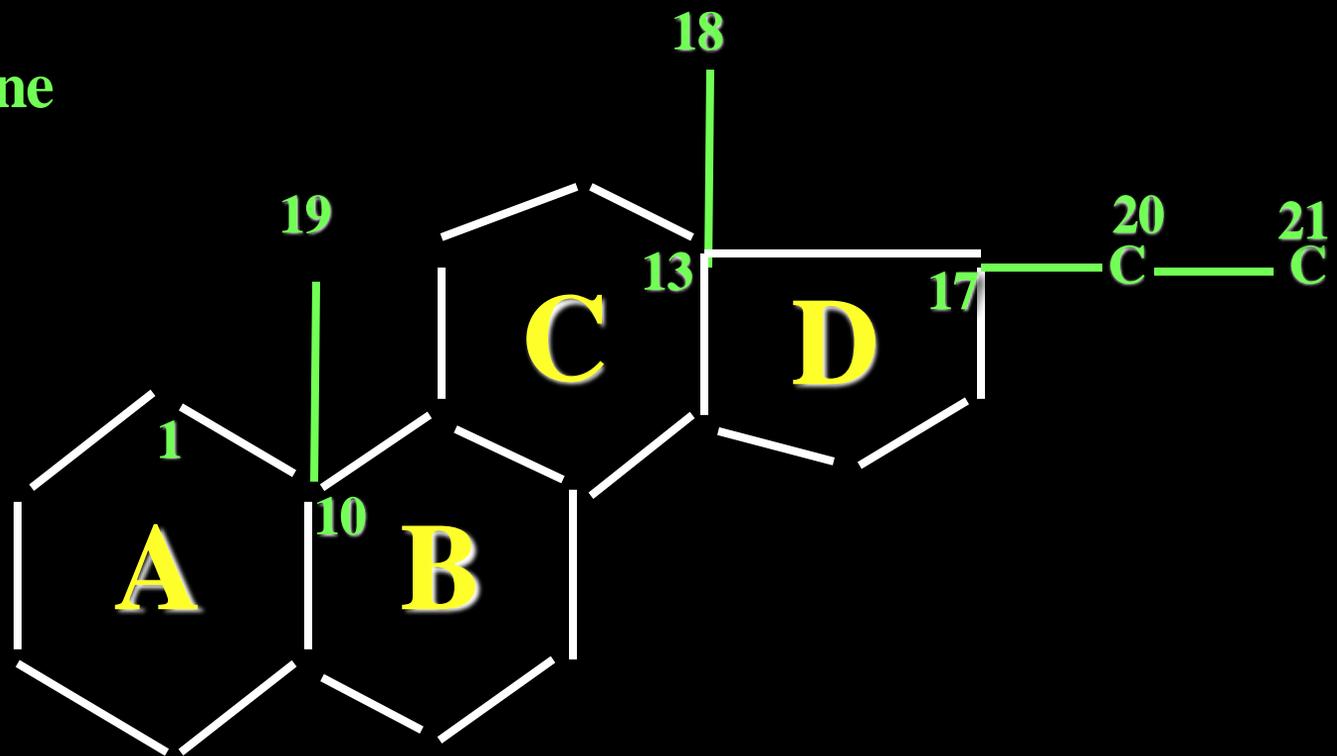


dérivés de l'estrane (C18)

Nandrolone  
trenbolone

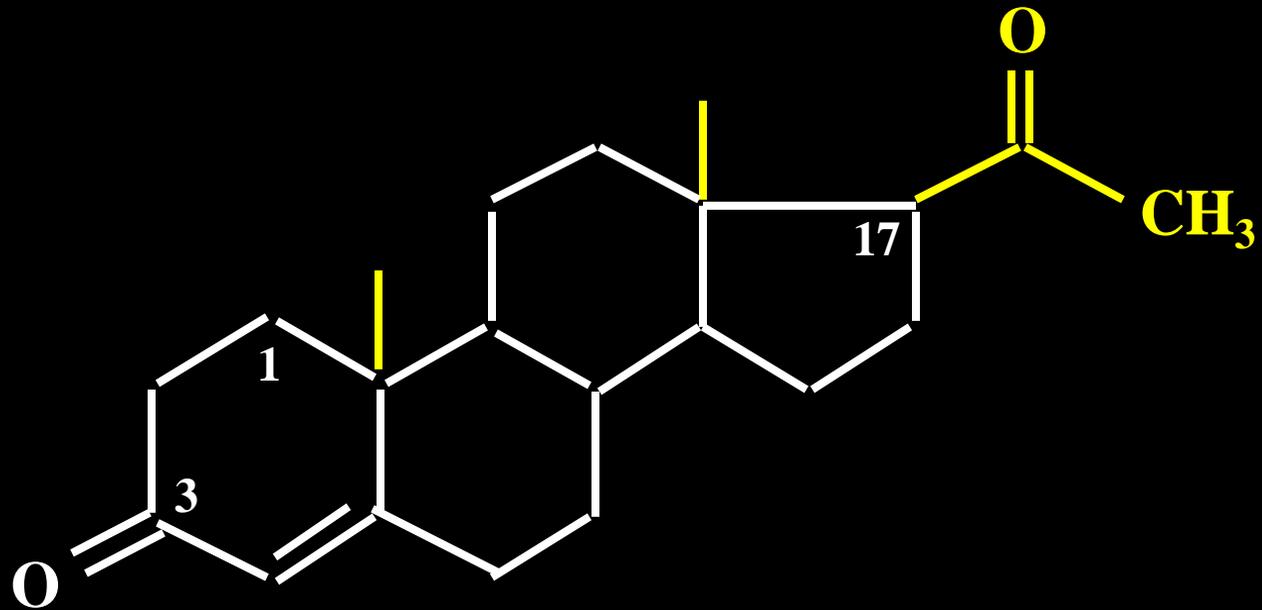


# Prégnane



# Structure des progestagènes (1)

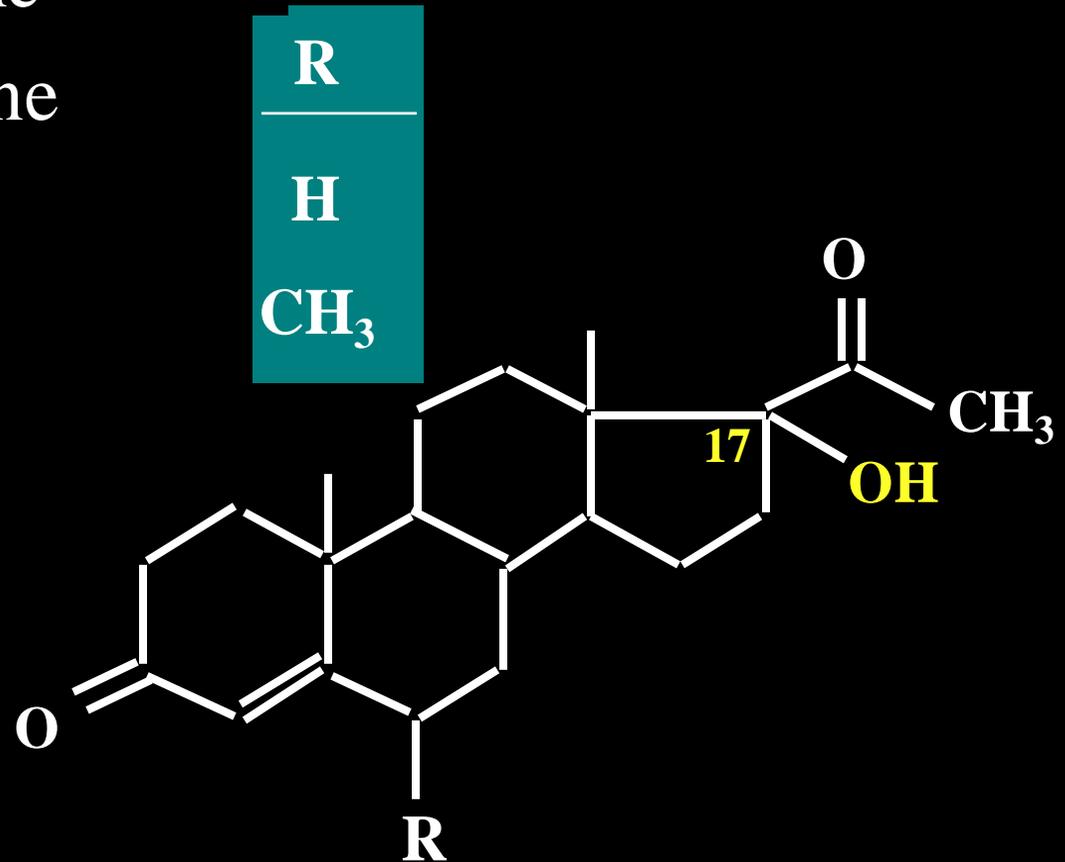
□ prégnane (C21)



Pregn-4-ene-3,20-dione

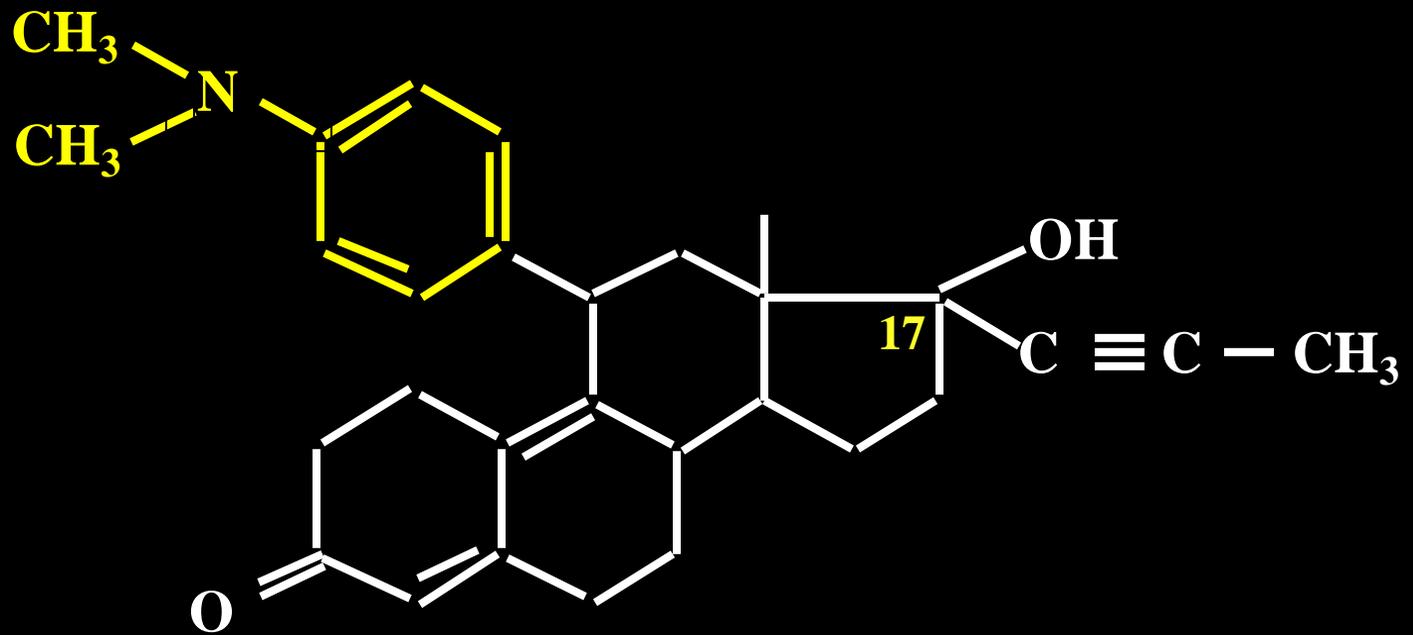
# Structure des progestagènes (2)

- Hydroxyprogestérones
  - hydroxyprogestérone
  - médroxyprogestérone



# Antiprogestagènes

- mifépristone (RU 486)  
aglépristone



# Plan

- INTRODUCTION
- HORMONES STÉROÏDIQUES SEXUELLES
  - Pharmacie chimique
  - Pharmacologie
  - Thérapeutique
- GONADOTROPINES ET FACTEURS DE CONTROLE
- PROSTAGLANDINES
- MODIFICATEURS DE LA MOTRICITÉ UTÉRINE

# Mécanisme d'action

- récepteurs intracellulaires de type 4
- passage de la membrane plasmique
- fixation sur récepteur cytoplasmique
- passage dans le noyau
- fixation sur l'ADN
- transcription variable selon la cellule

# Anti-hormones

- antagonistes compétitifs sur le récepteur
- rétrocontrôle hypothalamo- hypophysaire,
- mais exprimant des effets agonistes indésirables

# Anti-estrogènes

- tamoxifène, clomifène
- agonistes partiels ou antagonistes selon le contexte

# Antiprogestagènes

- mifépristone (RU 486), aglépristone
- antagonistes du cortisol

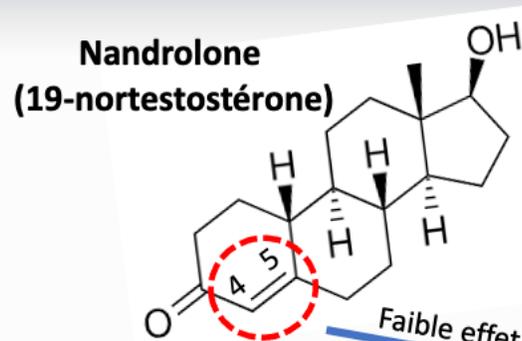
# Indications des hormones sexuelles

- Médicales
  - traitement des troubles de la reproduction
- Zootechniques
  - maîtrise de la reproduction
  - anabolisme protéique des animaux

# Indications médicales

- **Androgènes**
  - Anabolisants
    - asthénie, insuffisance rénale
    - Fractures
  - Erythropoïétique
    - Anémie

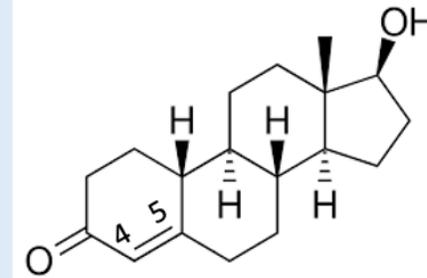
# Indications médicales



Effet anabolisant marqué

Faible effet androgénique

Muscle squelettique

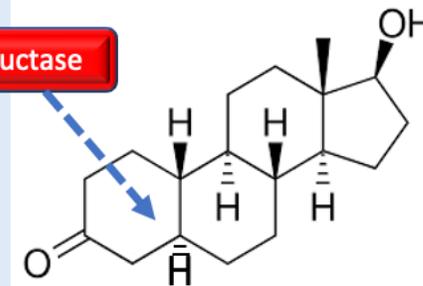


Nandrolone (19-nortestostérone)

Forte affinité pour le récepteur androgénique

Tissu « androgénique »

5- $\alpha$ -réductase



5 $\alpha$ -dihydro-19-nortestostérone

Faible affinité pour le récepteur androgénique

# Indications médicales

## □ Estrogènes

### □ **incontinence de castration (CN) :**

Renforce la résistance urétrale par action agoniste  $\alpha_1$ -adrénergique indirecte

Améliore la fonction vésicale par action trophique et augmente le débit sanguin urétral

# Indications médicales

- Progestagènes
  - Prévention ou interruption de l'oestrus (CN)
  - hypersexualité du mâle et adénome prostatique
  - *dermatite miliaire du chat*

# Indications zootechniques

- induction et synchronisation des chaleurs (ruminants, porcins) essentiellement les PG
- action anabolisante protidique
  - augmentation du rendement en carcasse
  - interdit dans la CE

# Indications des anti-hormones

- **Delmadinone/Osatérone**
  - adénome prostatique (chien)
  - Prévention de l'oestrus (CN, CT)
  - sociopathies (chien)
- tamoxifène
  - "rémanences ovariennes" (délicat)
- **aglépristone**
  - avortements de convenance
  - pyomètre

# Effets indésirables et toxiques

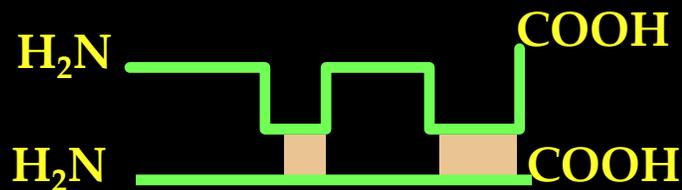
- Estrogènes
  - aplasies médullaires, anémie, thrombocytopénie
  - métrites et pyomètres (chienne)
  - mammites (vaches allaitantes)
- Progestagènes
  - métrites (chienne en chaleur)
  - prise de poids

# Plan

- INTRODUCTION
- HORMONES STÉROÏDIQUES SEXUELLES
  - Pharmacie chimique
  - Pharmacologie
  - Thérapeutique
- GONADOTROPINES ET FACTEURS DE CONTROLE
- PROSTAGLANDINES
- MODIFICATEURS DE LA MOTRICITÉ UTÉRINE

# FSH et LH

- glycoprotéines dimériques
  - Chaîne  $\alpha$  identique (92 a.a.)
  - Chaîne  $\beta$  : 118 a.a. (FSH), 115 a.a. (LH)
  - préparation : extraction ou génie génétique



FSH



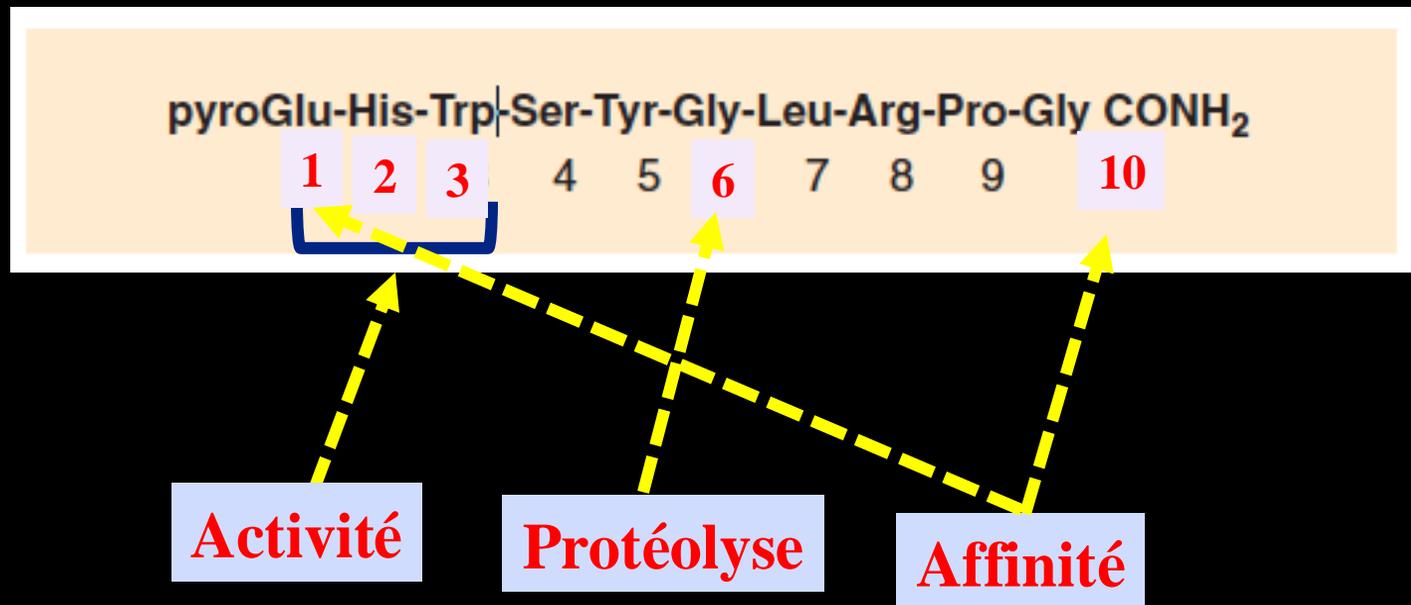
LH

# PMSG et hCG

- glycoprotéines hydrosolubles
- PMSG (ou eCG)
  - sérum de jument gravide
  - actions mixtes de type FSH et LH
- hCG
  - urine de femme enceinte
  - $\alpha$  : 89 a.a.,  $\beta$  : 147 a.a.
  - actions de type LH

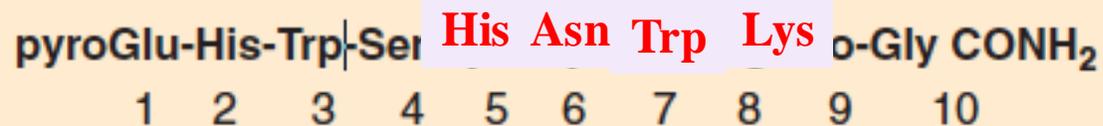
# GnRH et analogues

- décapeptide hypothalamique
- chlorhydrate, acétate hydrosolubles



# GnRH et analogues

- Péforéline : décapeptide sélectif (FSH) (porcins)



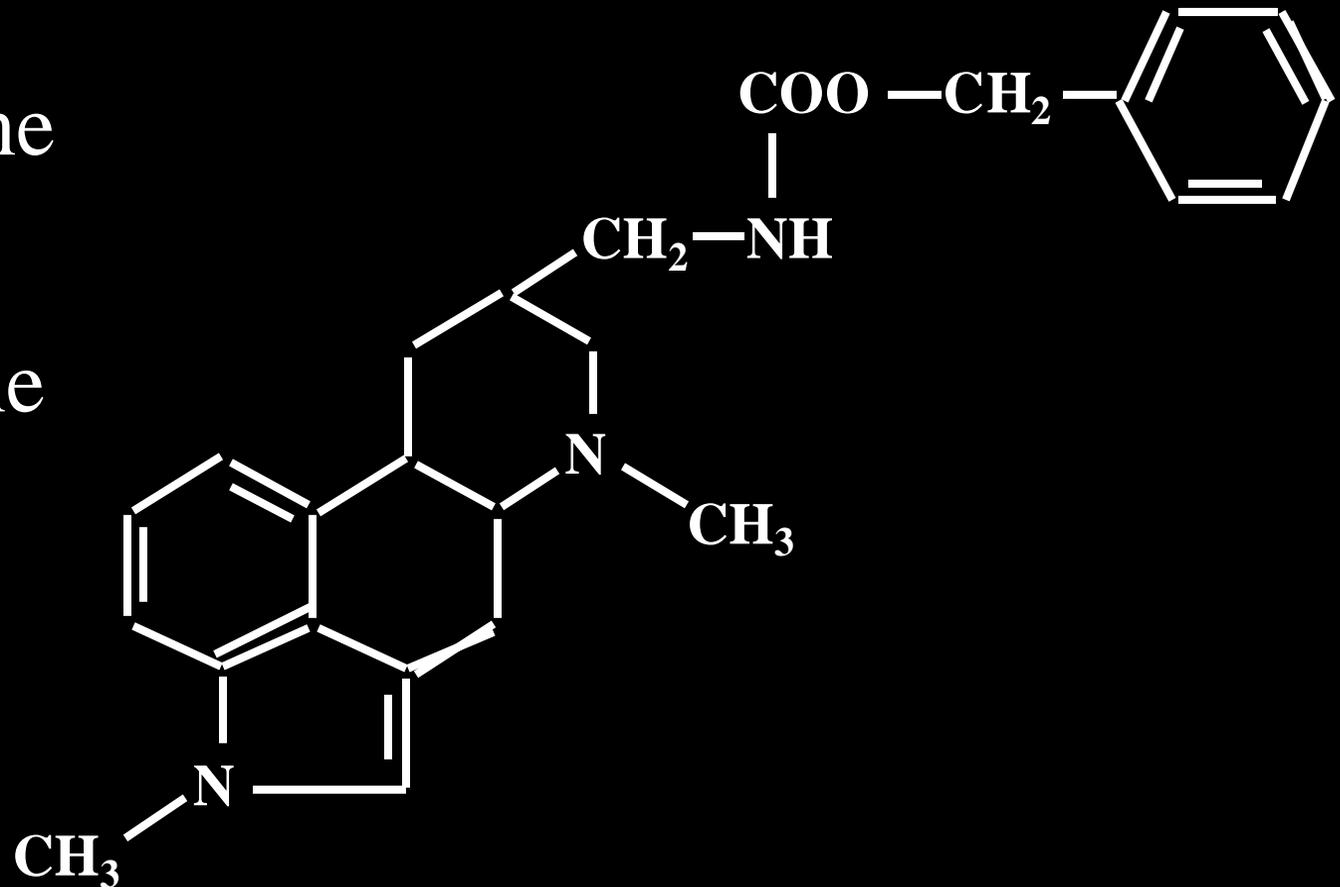
- Desloréline : nonapeptide courte ou action longue (LH)



# Inhibiteurs de la sécrétion de prolactine

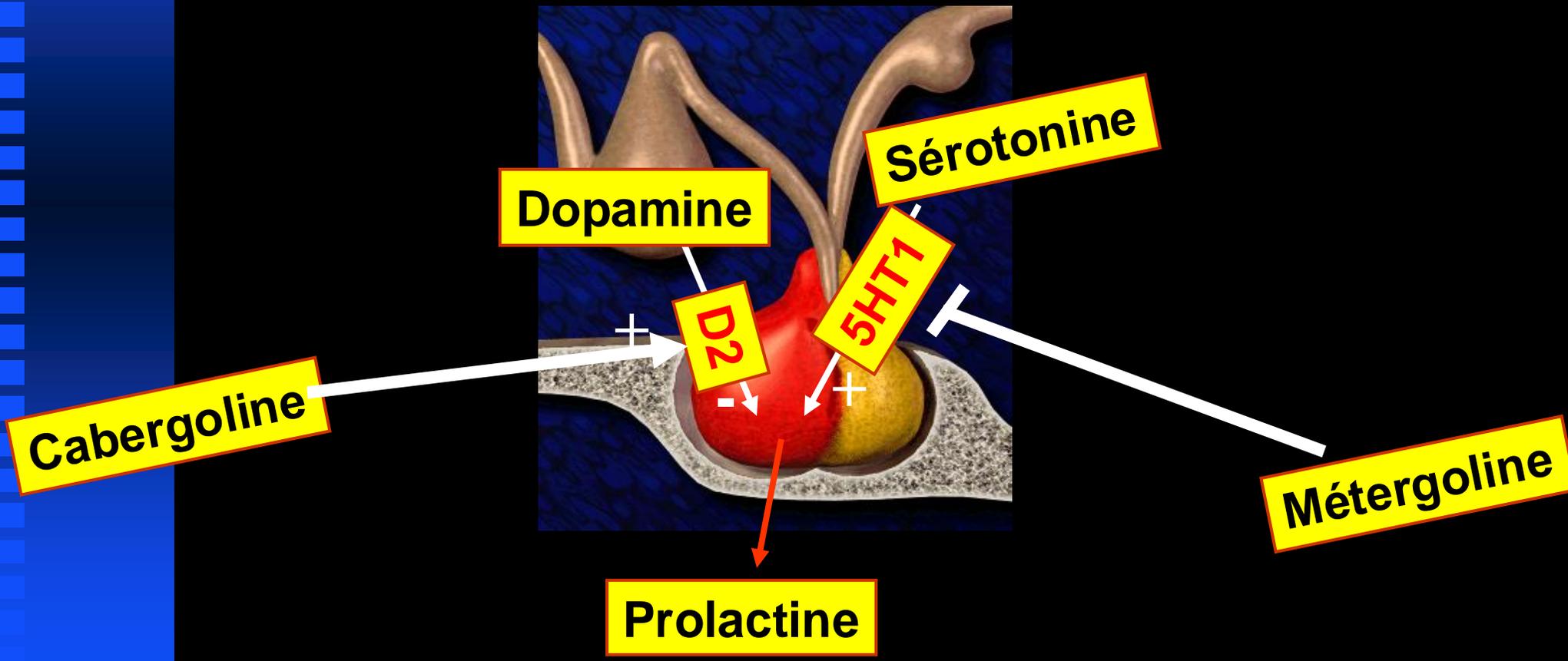
□ métergoline

□ cabergoline



# Inhibiteurs de la sécrétion de prolactine

Antiprolactines : mécanismes :



# FSH et PMSG

- spermatogénèse
- folliculogénèse
  - recrutement
  - maturation
  - dernières étapes de la stéroïdogénèse (aromatase)
- PMSG : action plutôt LH chez la jument ?

# GnRH et analogues

- stimulent les cellules gonadotropes de l'hypophyse (effet fréquence-dépendant)
- inhibition possible
- comportement sexuel (après imprégnation par les hormones sexuelles)

# Mode d'action de la desloréline

**A court terme**

Desloréline



Hypophyse



FSH et LH ↗



Ovaires

Stéroïdes sexuels ↗

**A long terme**

Desloréline



Désensibilisation des récepteurs à la GnRH

Hypophyse



~~FSH et LH~~



Ovaires

~~Stéroïdes sexuels~~

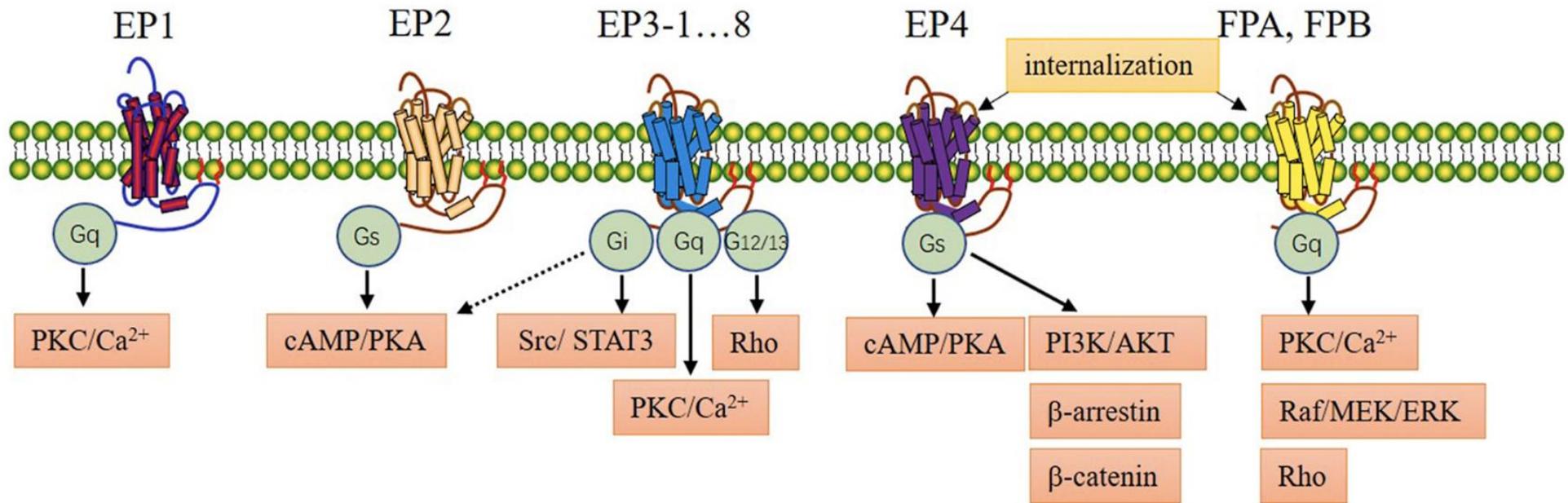
# Indications médicales

- ❑ cryptorchidie (hCG)
- ❑ anoestrus, kystes folliculaires (hCG, PMSG, GnRH)
- ❑ lactation de pseudogestation (chienne, cabergoline, métergoline)
- ❑ interruption de gestation (chienne, cabergoline)
- ❑ Infertilité temporaire (CN, CT mâle)

# Plan

- INTRODUCTION
- HORMONES STÉROÏDIQUES SEXUELLES
  - Pharmacie chimique
  - Pharmacologie
  - Thérapeutique
- GONADOTROPINES ET FACTEURS DE CONTROLE
- PROSTAGLANDINES
- MODIFICATEURS DE LA MOTRICITÉ UTÉRINE

# Pharmacodynamie

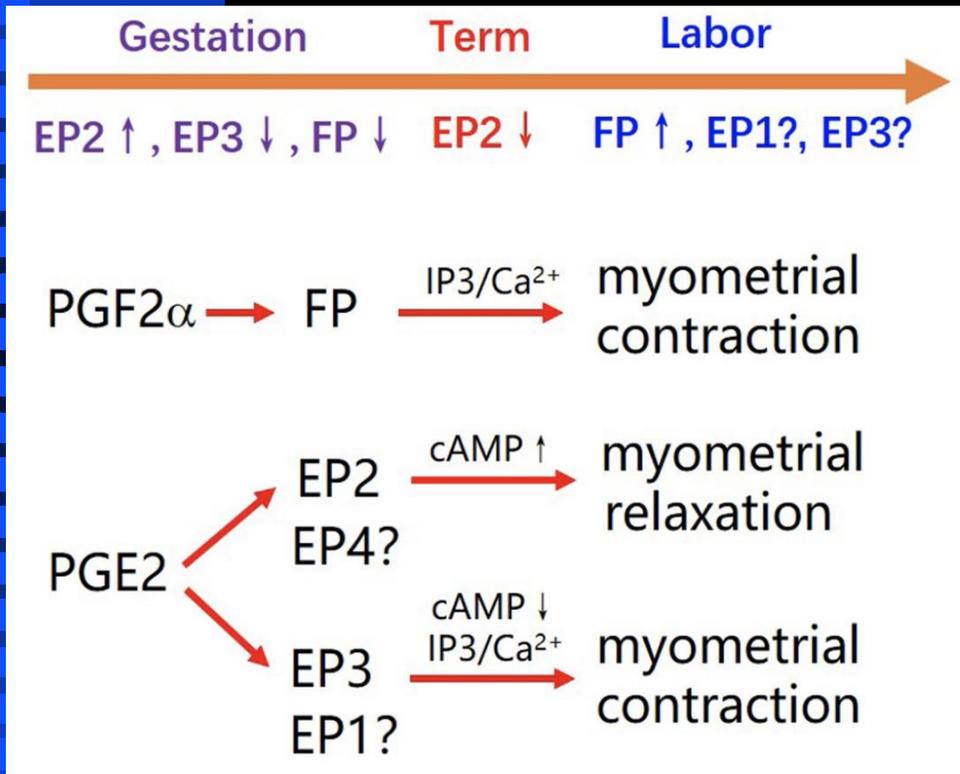


# Pharmacodynamie

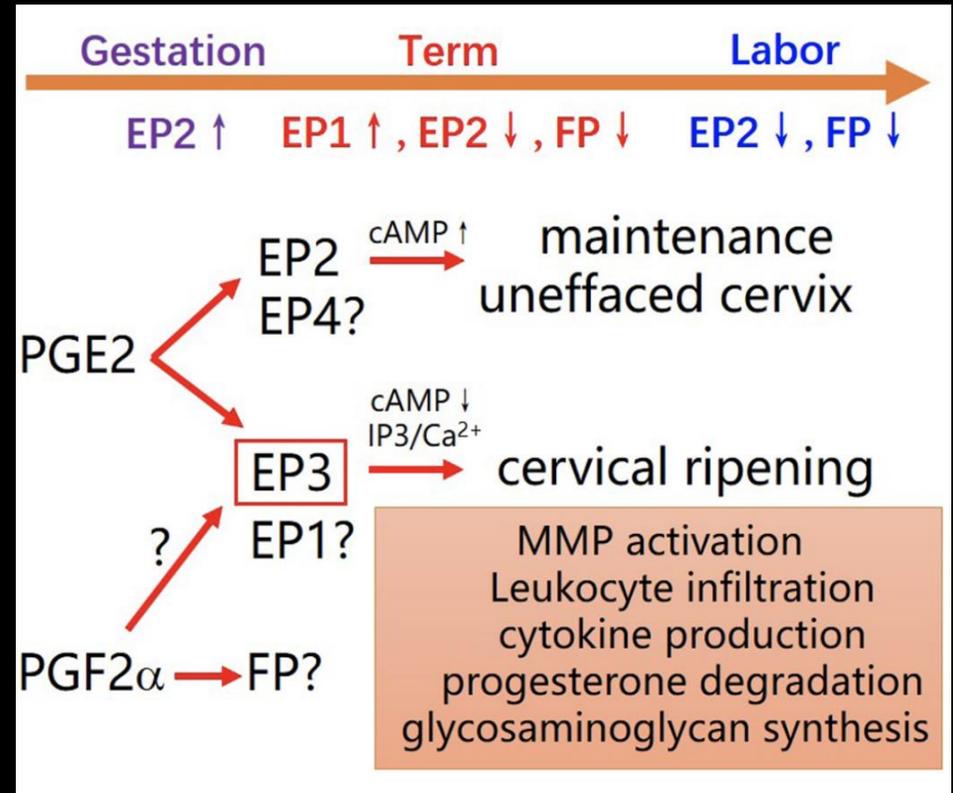
- Dinoprost, Cloprosténol
- lutéolyse
- contractions de l'utérus
- Maturation cervicale ?
- effets indésirables importants :
  - sudation, tachycardie
  - bronchoconstriction, polypnée
  - salivation, nausée, défécations

# Pharmacodynamie

## Myomètre



## Cervix



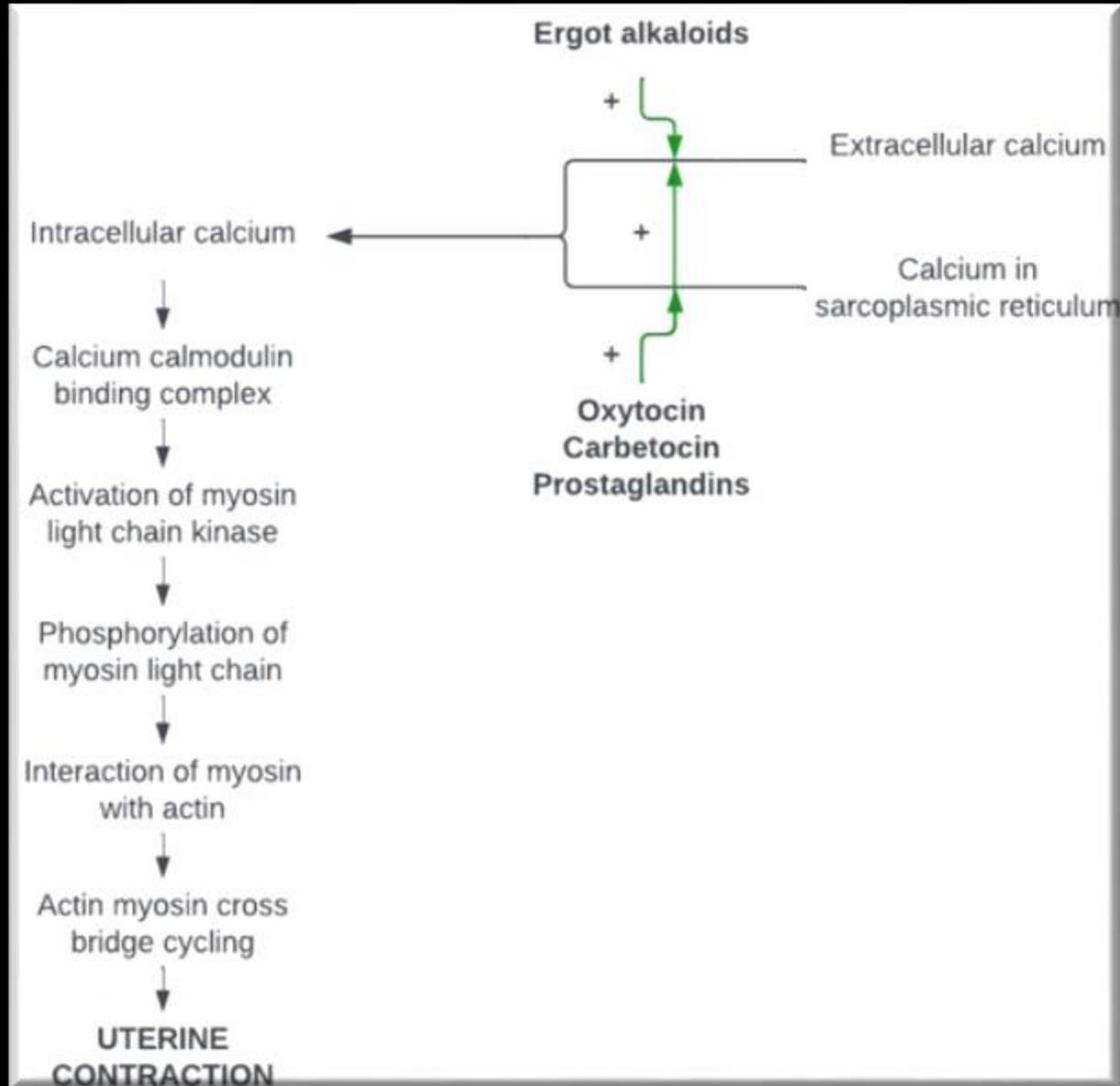
# Indications

- ❑ synchronisation des chaleurs
- ❑ anoestrus avec corps jaune persistant ou kyste lutéinique
- ❑ avortement de convenance
- ❑ déclenchement de la mise bas
- ❑ post-partum : rétention placentaire, métrites
- ❑ métrites et pyomètres

# Plan

- INTRODUCTION
- HORMONES STÉROÏDIQUES SEXUELLES
  - Pharmacie chimique
  - Pharmacologie
  - Thérapeutique
- GONADOTROPINES ET FACTEURS DE CONTROLE
- PROSTAGLANDINES
- MODIFICATEURS DE LA MOTRICITÉ UTÉRINE
  - Utérokinétiques
  - Tocolytiques

# Utérokinétiques



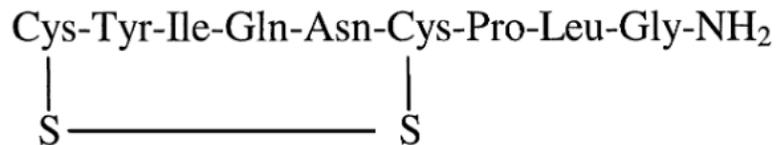
# Utérokinétiques

- Ocytocine
  - petite peptide (9 aa - PM  $\approx$  1 000 D)
  - hydrosoluble
  - contractions de l'utérus (intensité, fréquence, durée)
  - éjection du lait
  - contractions des voies génitales (mâle)
  - récepteurs : *down-regulation* rapide et marquée
  - effet chez la jument quelque soit le stade du cycle

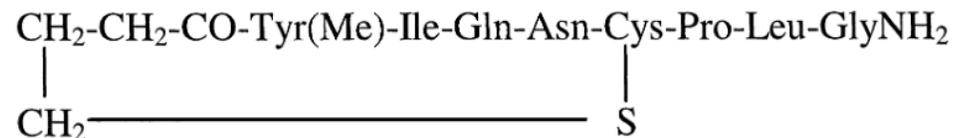
# Utérokinétiques

- Carbétocine
  - petit peptide (8 aa)
  - moindre affinité
  - efficacité équivalente
  - demi-vie plus longue (7-9 vs. 17-40 minutes)

## Oxytocin



## Carbetocin



# Utérokinétiques

## □ ERGOMÉTRINE

- contraction de l'utérus avec augmentation du tonus basal et contractures prolongées

# Indications

- Ocytocine/Carbétocine
  - stimulation de la parturition et de l'expulsion placentaire
  - Atonie utérine
  - Ejection du lait
  - Aide au contrôle des hémorragies post-partum
  - **prudence si col non ouvert ou dystocie**
- ergométrine
  - métrorragie

# Plan

- INTRODUCTION
- HORMONES STÉROÏDIQUES SEXUELLES
  - Pharmacie chimique
  - Pharmacologie
  - Thérapeutique
- GONADOTROPINES ET FACTEURS DE CONTROLE
- PROSTAGLANDINES
- MODIFICATEURS DE LA MOTRICITÉ UTÉRINE
  - Utérokinétiques
  - Tocolytiques

# $\beta$ -agonistes

- **clenbutérol** : action durable
  - tocolytique, bronchodilatateur, vasodilatateur ( $\pm$ )
  - tachycardie, sudation, polypnée (b1)

**ÉTAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DES HORMONES  
EN REPRODUCTION BOVINE PAR LES  
VÉTÉRINAIRES PRATICIENS EN FRANCE  
MÉTROPOLITAINE**

**MÉMOIRE DE STAGE DE THÈSE  
EN DOMINANTE de 5<sup>ème</sup> année « ANIMAUX DE PRODUCTION »**

**SOUTENU PAR**

**Kévin LANGLOIS**

**le 15 septembre 2020**

**JURY**

Mme Lamia BRIAND-AMIRAT	Maître de thèse	Unité de Biotechnologie et Pathologie de la Reproduction
Mme Anne RELUN	Tuteur de thèse	Unité de Médecine des Animaux d'Élevage
Mr Yassine MALLEM	Assesseur	Unité de Pharmacologie et Toxicologie