

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)

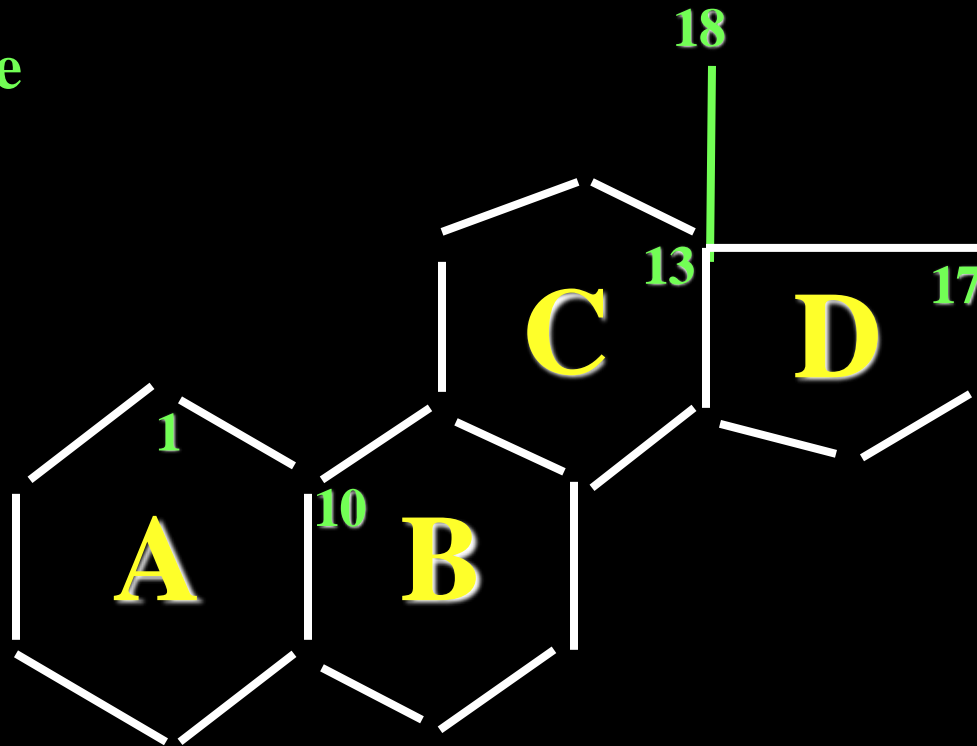
Plan

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

Hormones sexuelles

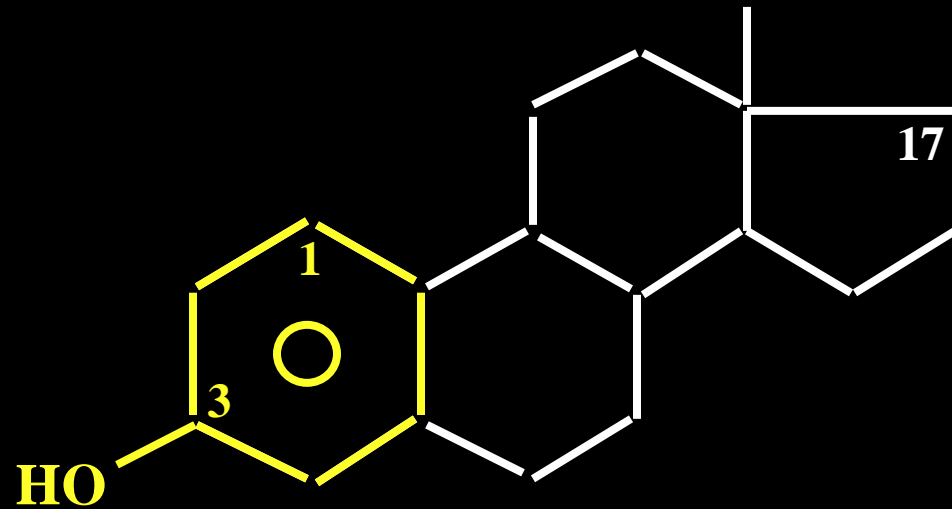
- hormones sexuelles et succédanés artificiels
- noyau stérane

Estrane

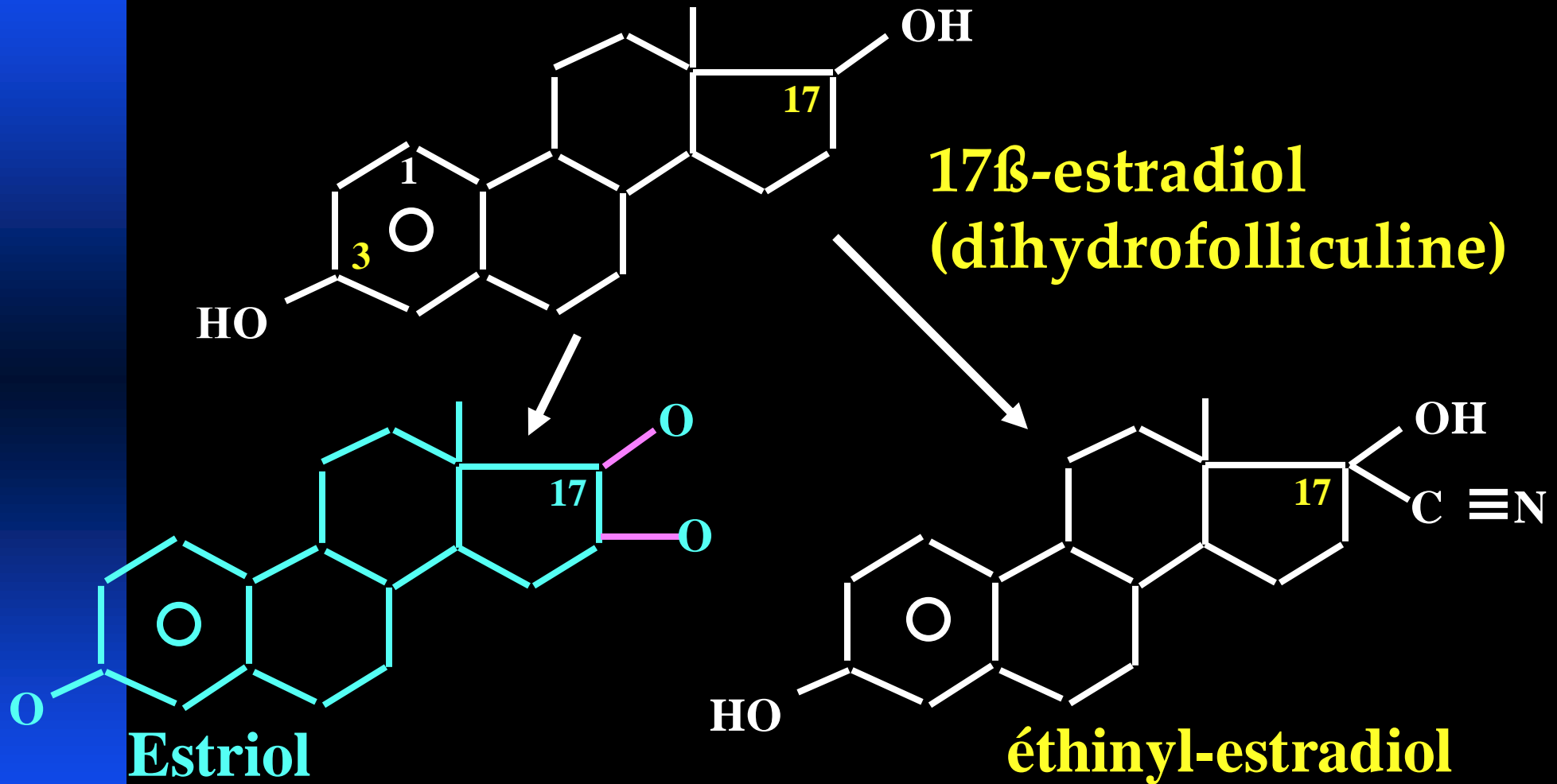


Structure des estrogènes (1)

□ estrane (C18)

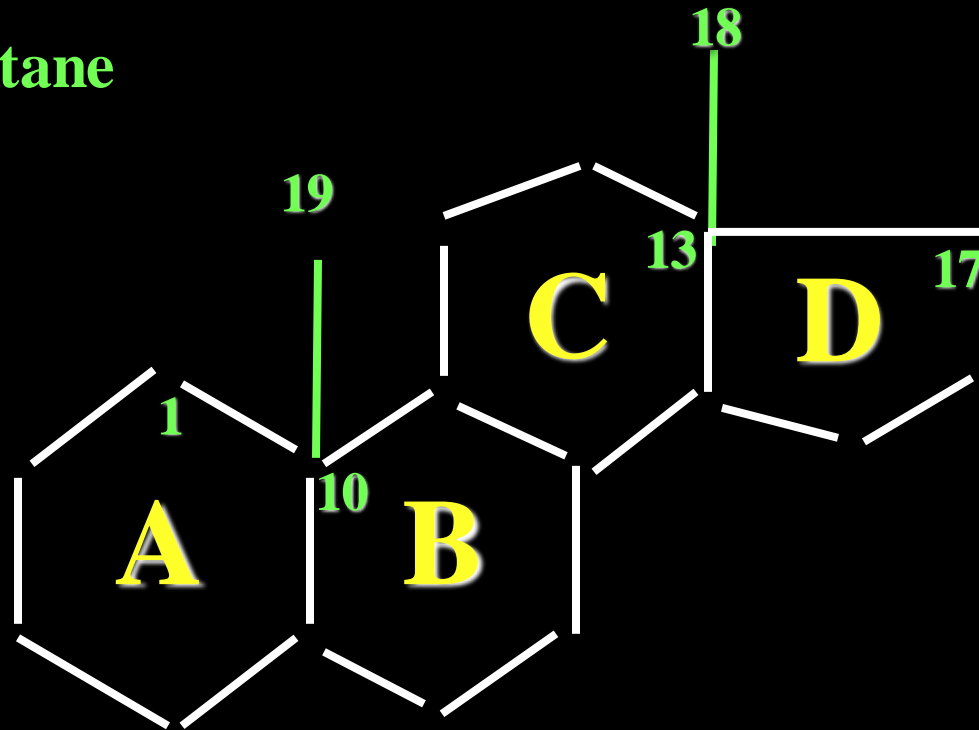


Structure des estrogènes (2)



Hormones sexuelles

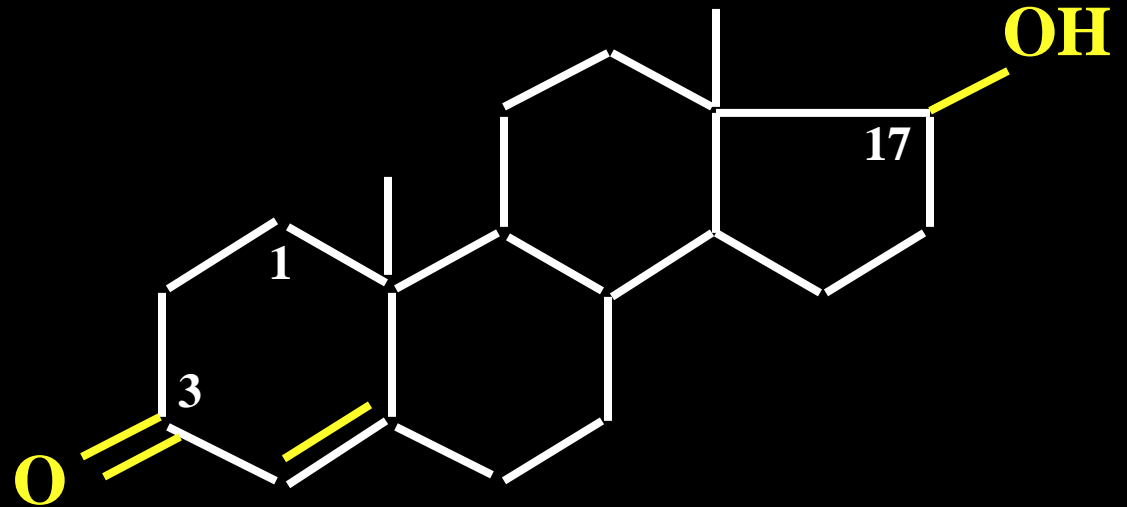
Androstane



Structure des androgènes (1)

□ androstane (C19)

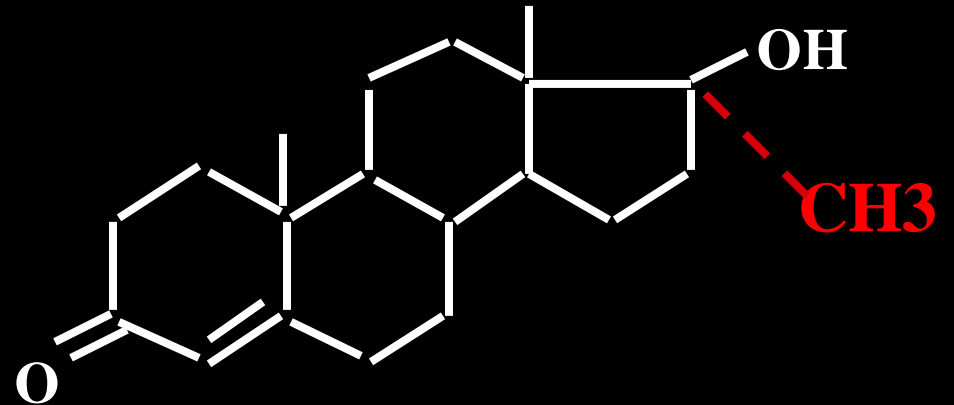
□ testostérone



Structure des androgènes (2)

dérivés de l'androstane (C19)

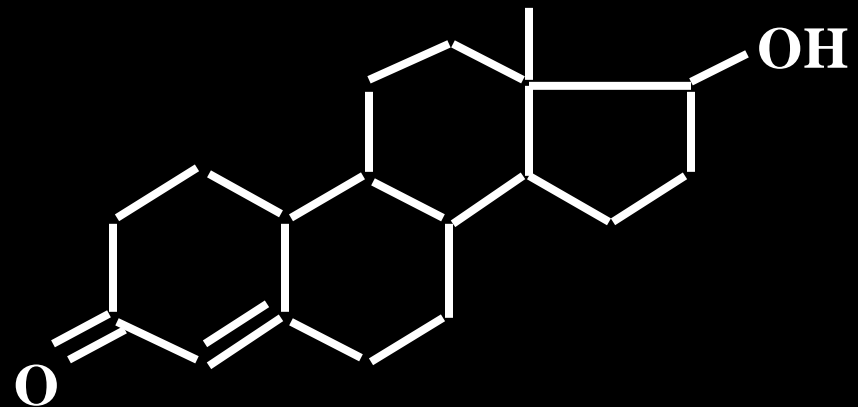
Méthyltestostérone



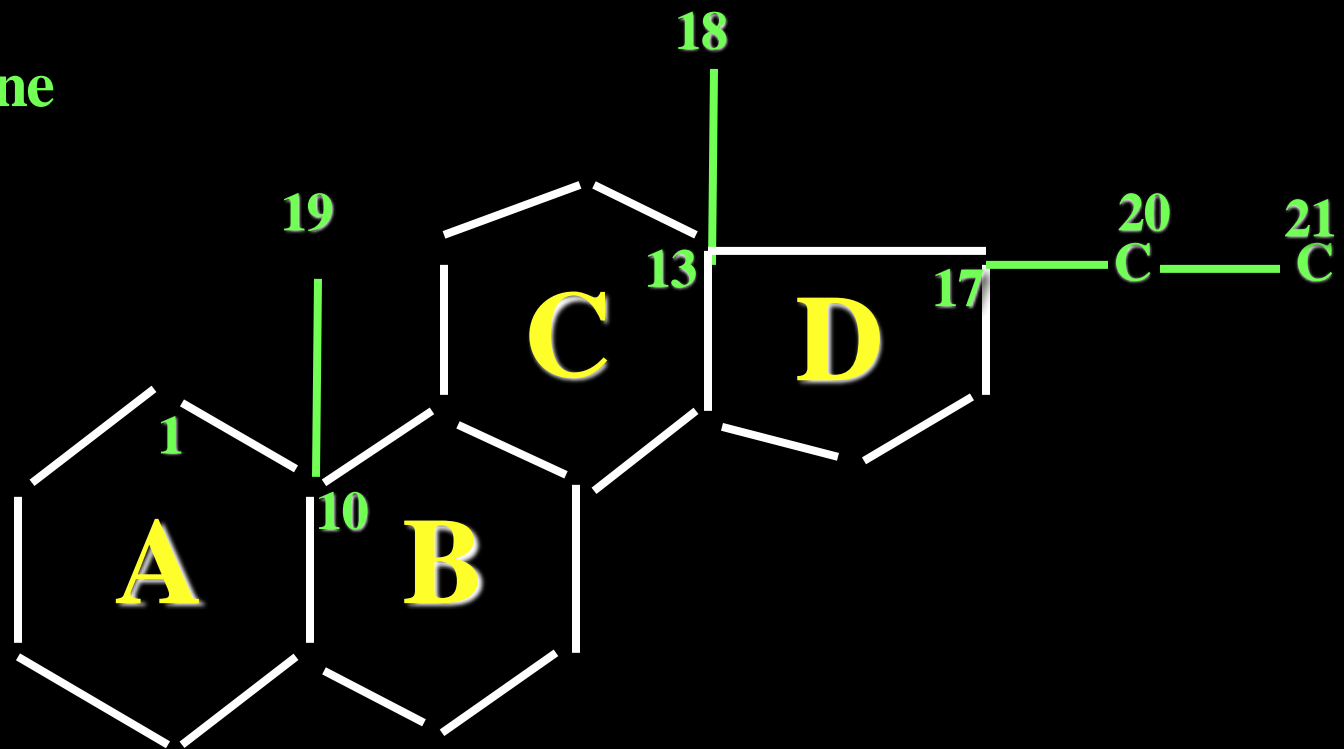
dérivés de l'estrane (C18)

Nandrolone

trenbolone

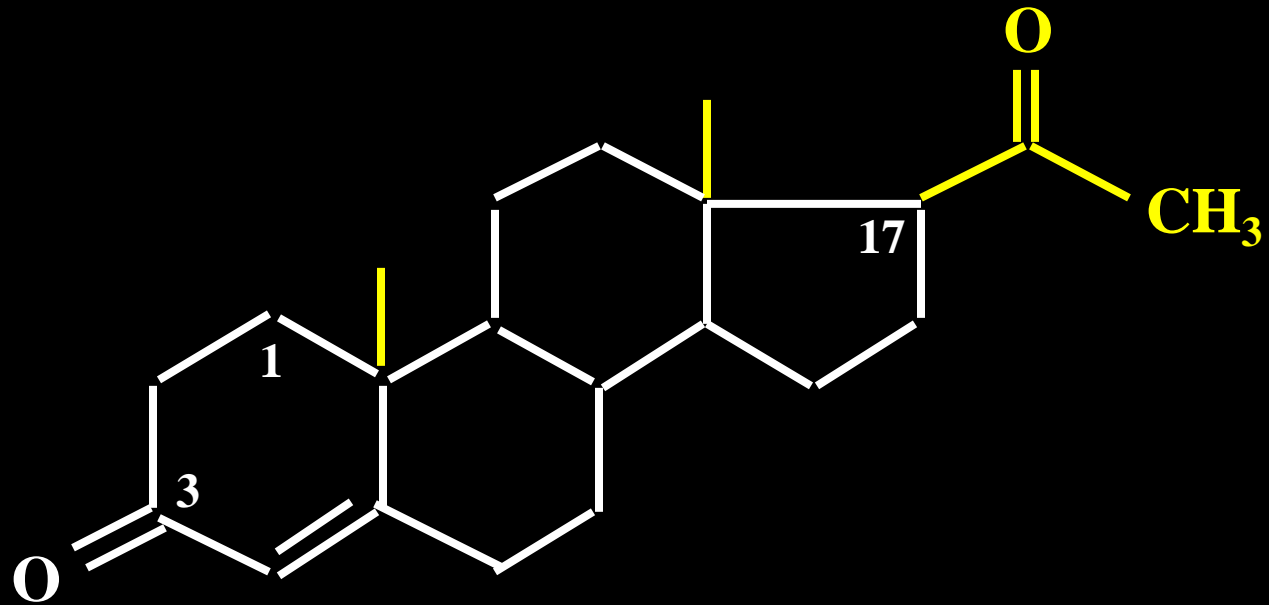


Prégnane



Structure des progestagènes (1)

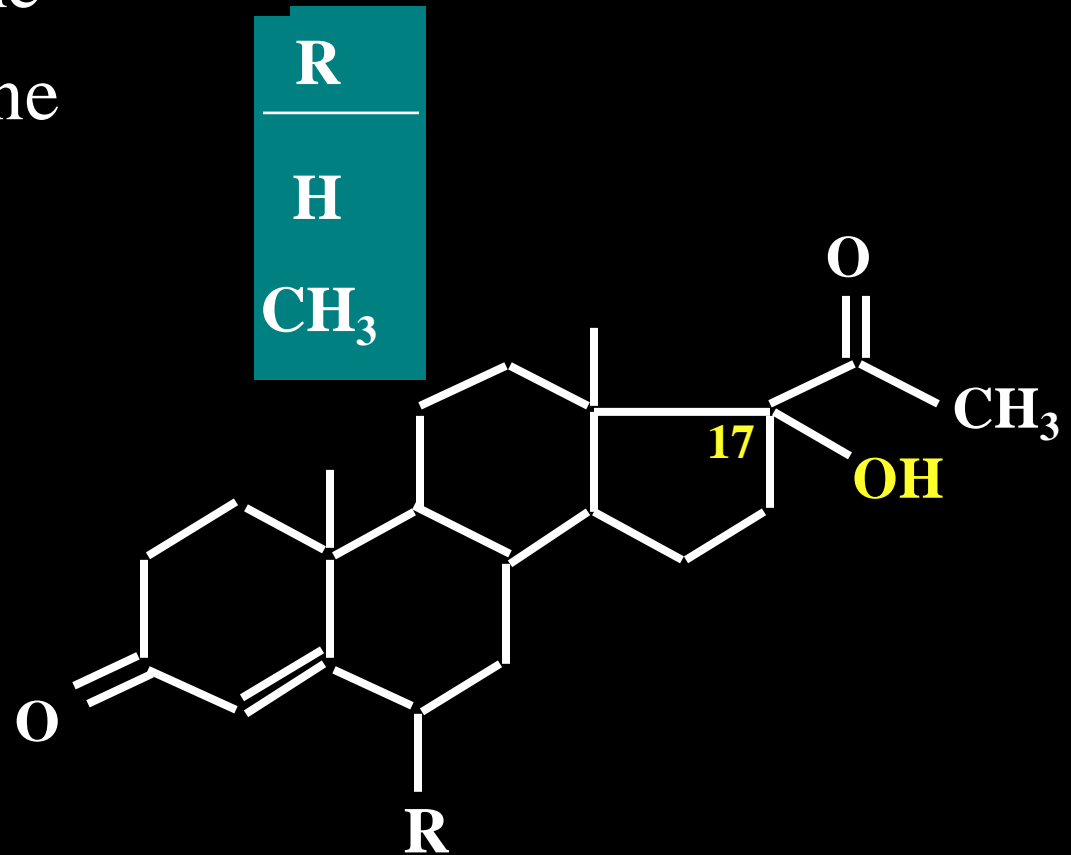
□ prégnane (C21)



Pregn-4-ene-3,20-dione

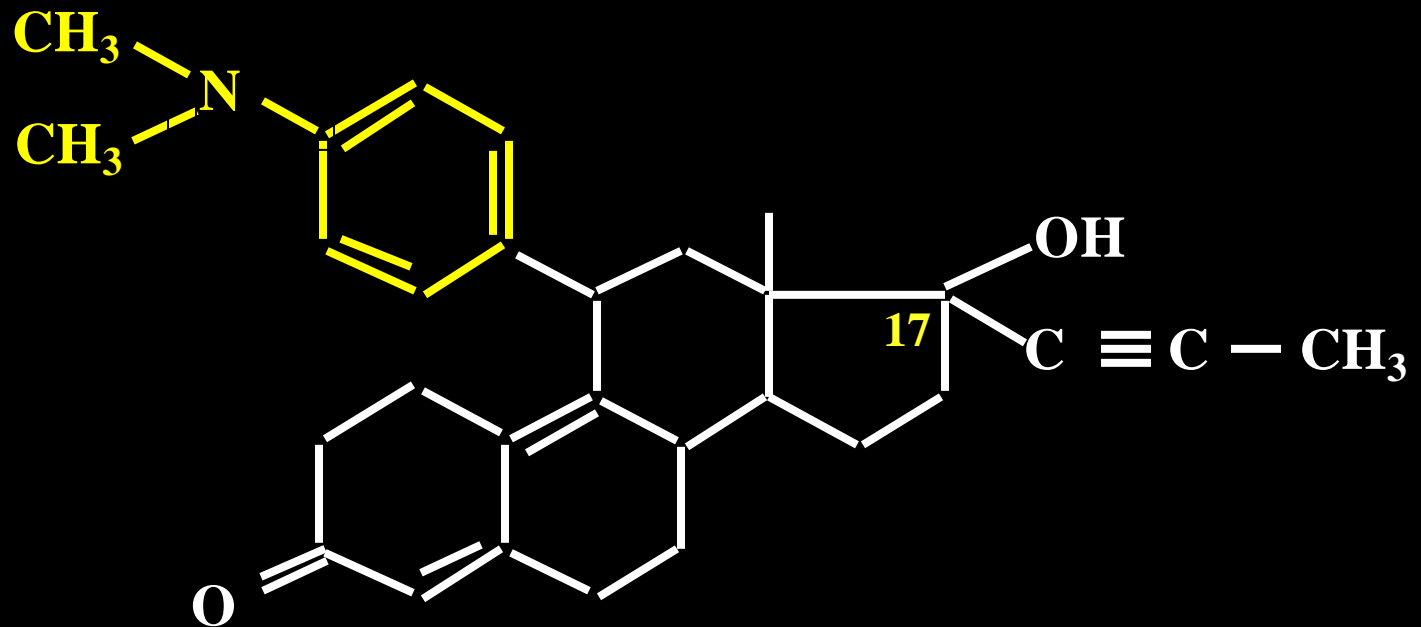
Structure des progestagènes (2)

- 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

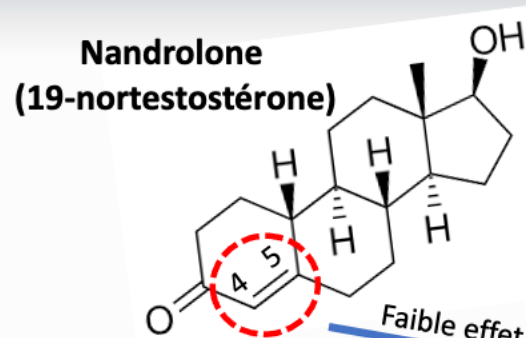
Indications des hormones sexuelles

- 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

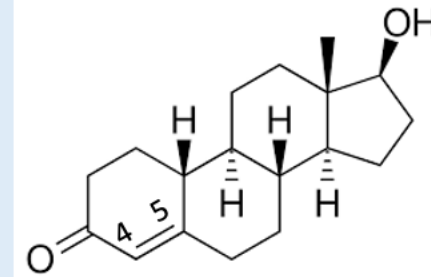
Indications médicales



Effet anabolisant marqué

Faible effet androgénique

Muscle squelettique

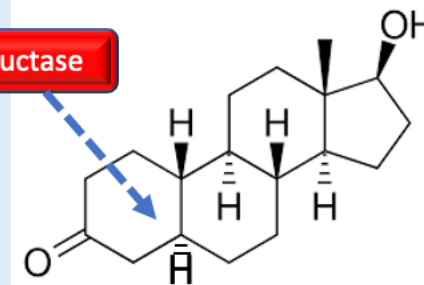


Nandrolone (19-nortestostérone)

Forte affinité pour le récepteur androgénique

Tissu « androgénique »

5- α -réductase



5 α -dihydro-19-nortestostérone

Faible affinité pour le récepteur androgénique

Indications médicales

□ Estrogènes

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

Renforce la résistance urétrale par action agoniste α_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

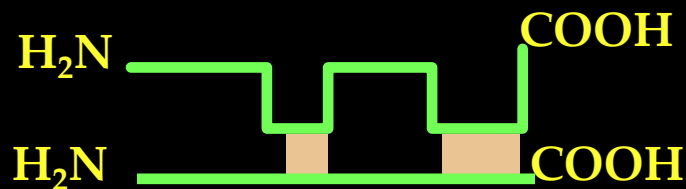
- Estrogènes
 - aplasies médullaires, anémie, thrombocytopénie
 - métrites et pyomètres (chienne)
 - mammites (vaches allaitantes)
- Progestagènes
 - métrites (chienne en chaleur)
 - prise de poids

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 α identique (92 a.a.)
 - Chaîne β : 118 a.a. (FSH), 115 a.a. (LH)
 - préparation : extraction ou génie génétique



FSH



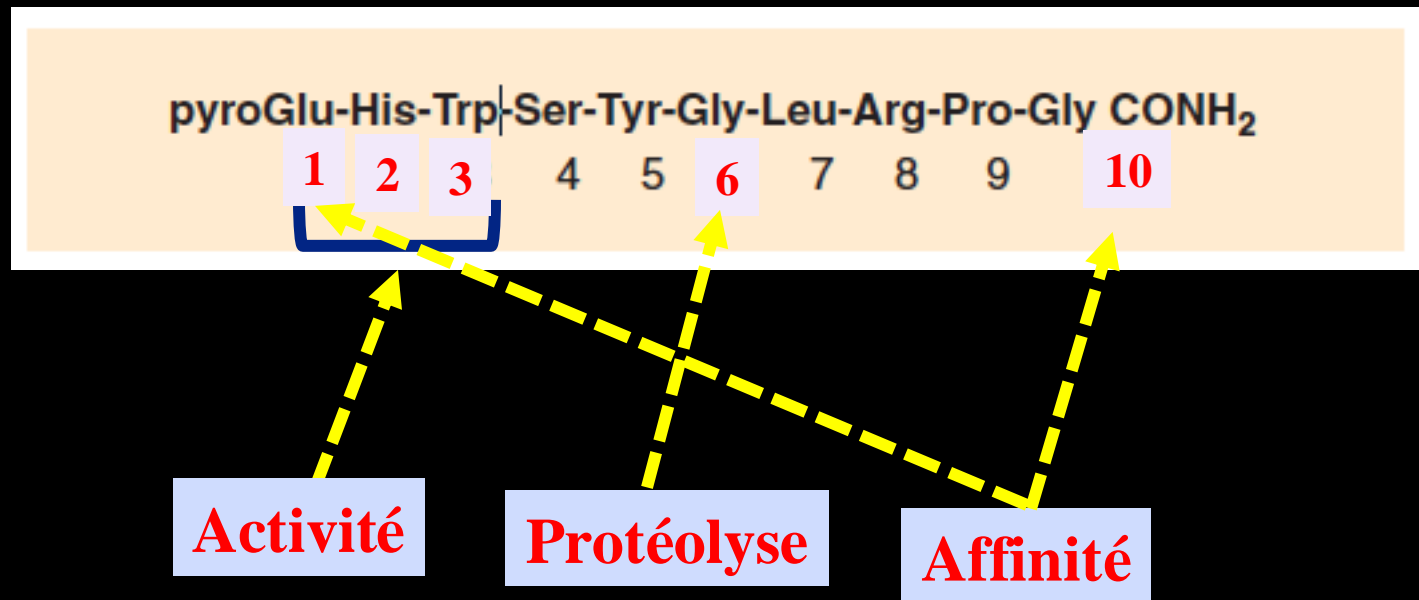
LH

PMSG et hCG

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

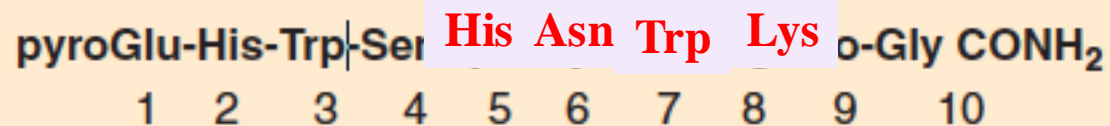
GnRH et analogues

- décapeptide hypothalamique
- chlorhydrate, acétate hydrosolubles



GnRH et analogues

- Péforéline : décapeptide sélectif (FSH) (porcins)



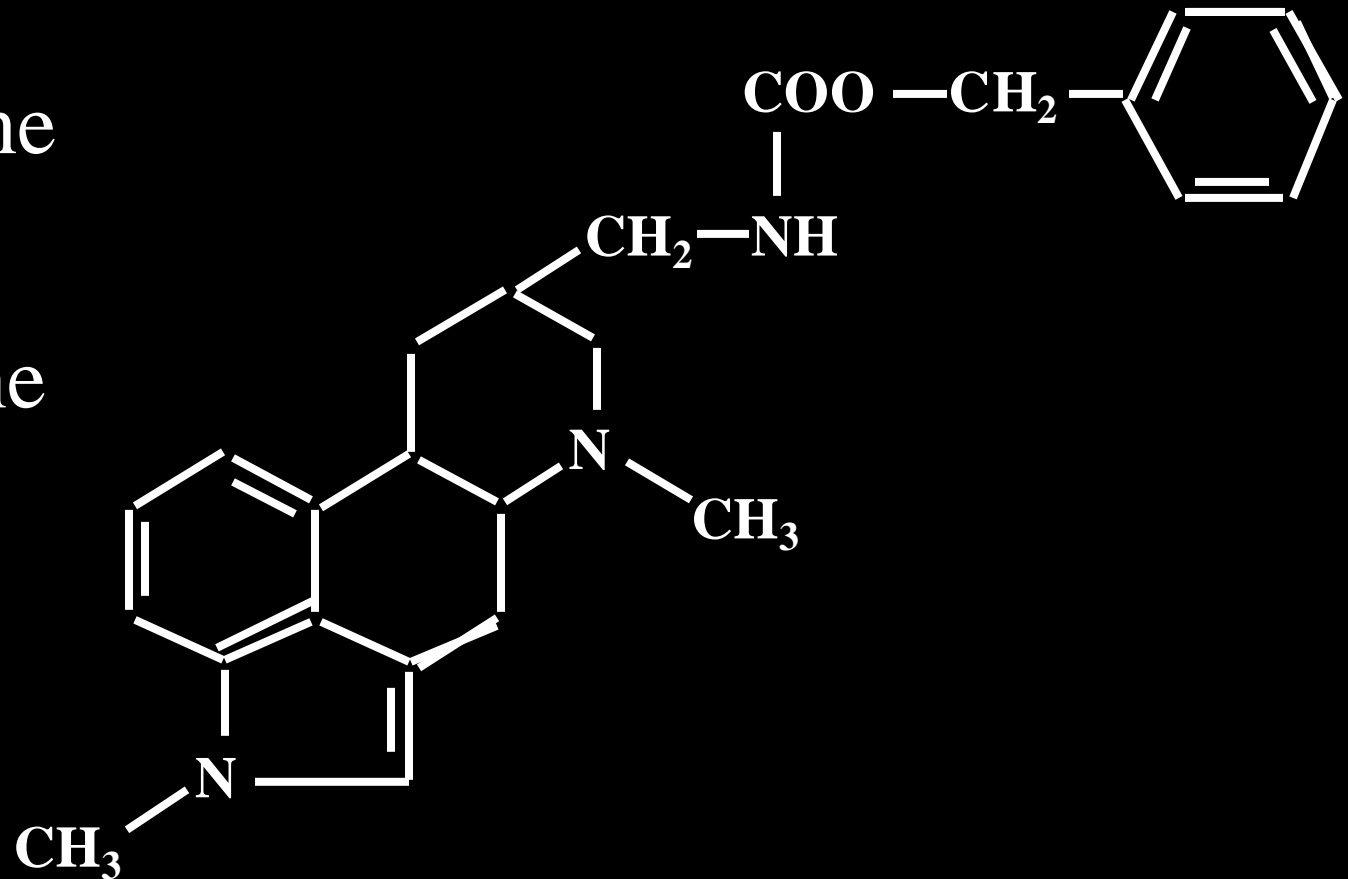
- Desloréline : nonapeptide courte ou action longue (LH)



Inhibiteurs de la sécrétion de prolactine

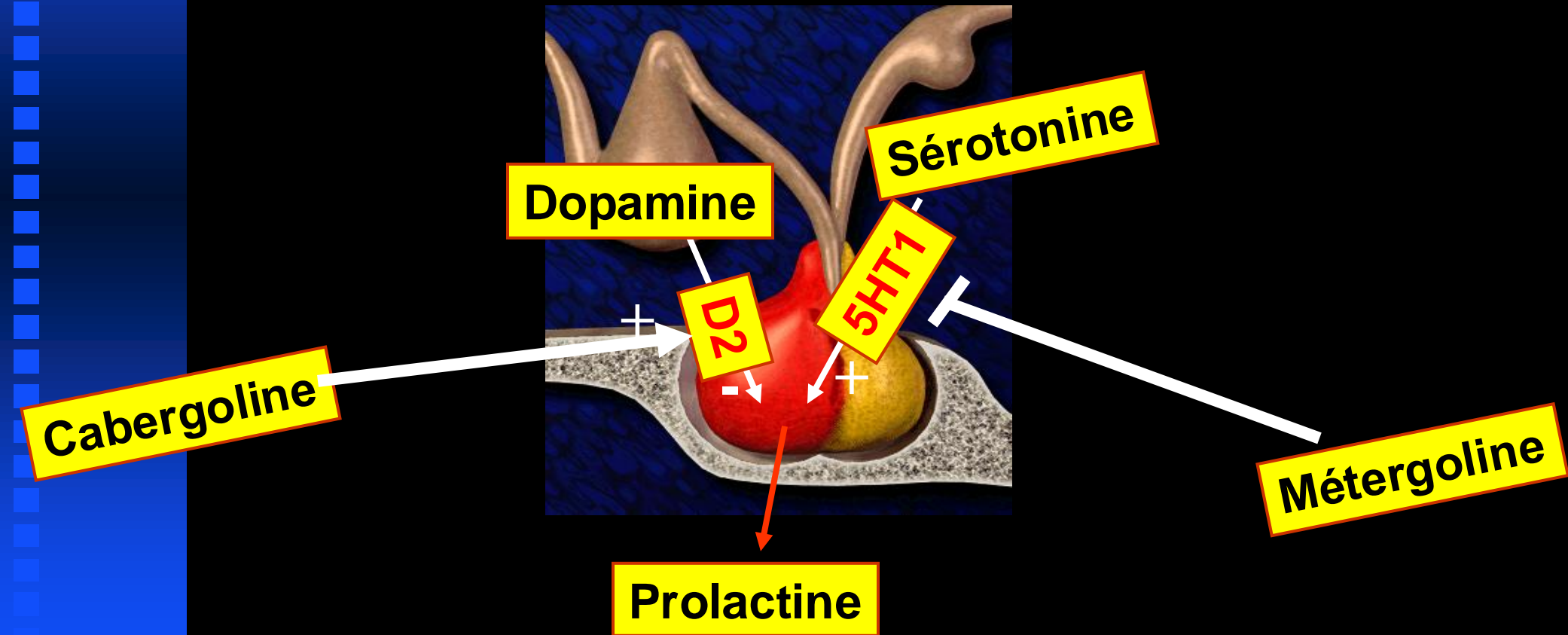
□ métergoline

□ 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~~

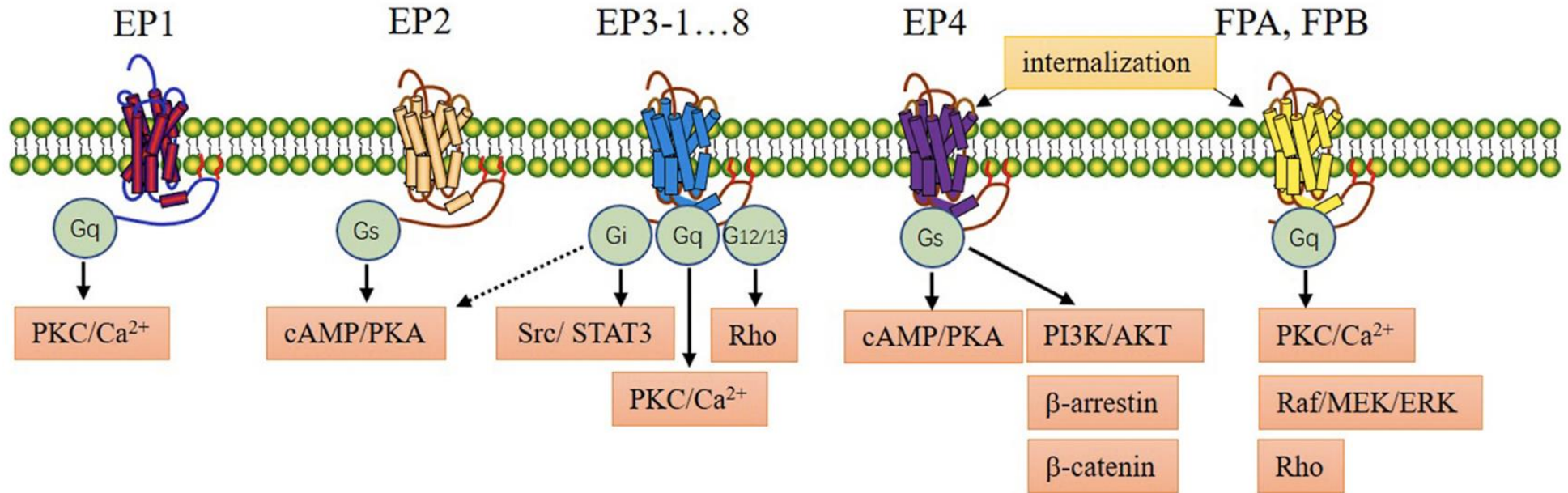
Indications médicales

- ❑ 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

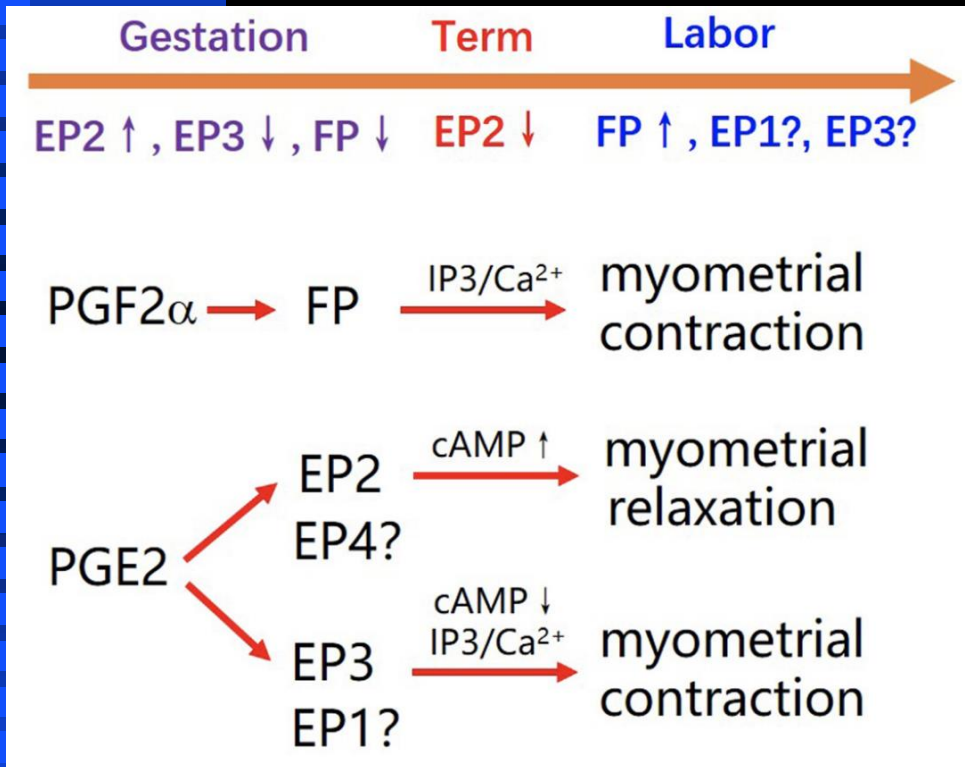


Pharmacodynamie

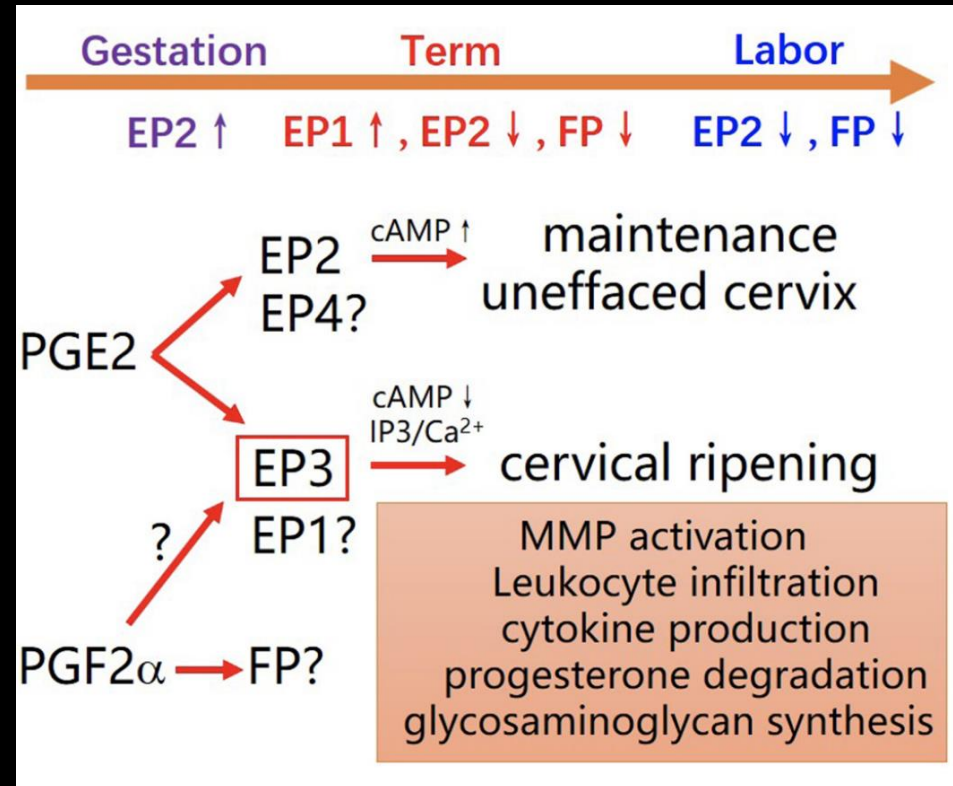
- Dinoprost, Cloprosténol
- lutéolyse
- contractions de l'utérus
- Maturation cervicale ?
- effets indésirables importants :
 - sudation, tachycardie
 - bronchoconstriction, polypnée
 - salivation, nausée, défécations

Pharmacodynamie

Myomètre



Cervix



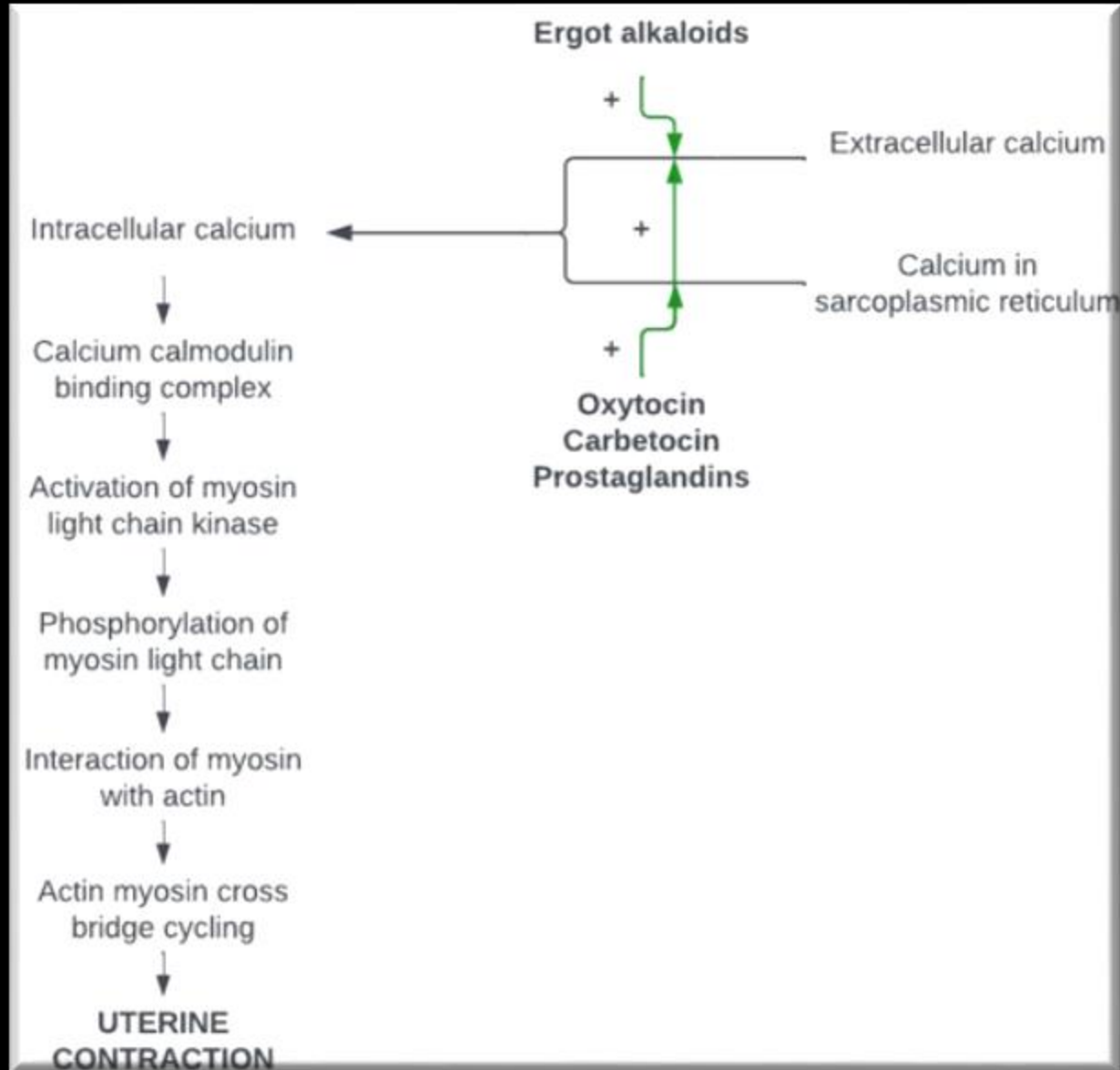
Indications

- ❑ 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



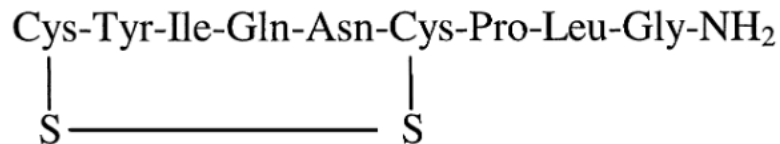
Utérokinétiques

- 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

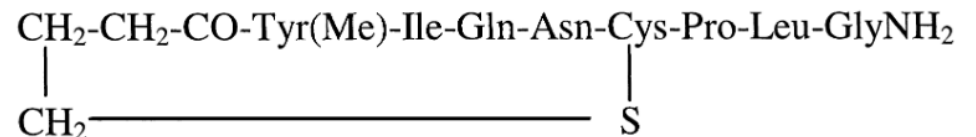
Utérokinétiques

- 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

β -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^{ème} 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