

Médicaments à action hormonale ou anti-hormonale

Plan

- Traitement des maladies endocriniennes
- Corticoïdes
- Hormones de la reproduction
- Promoteurs de croissance

Sources bibliographiques

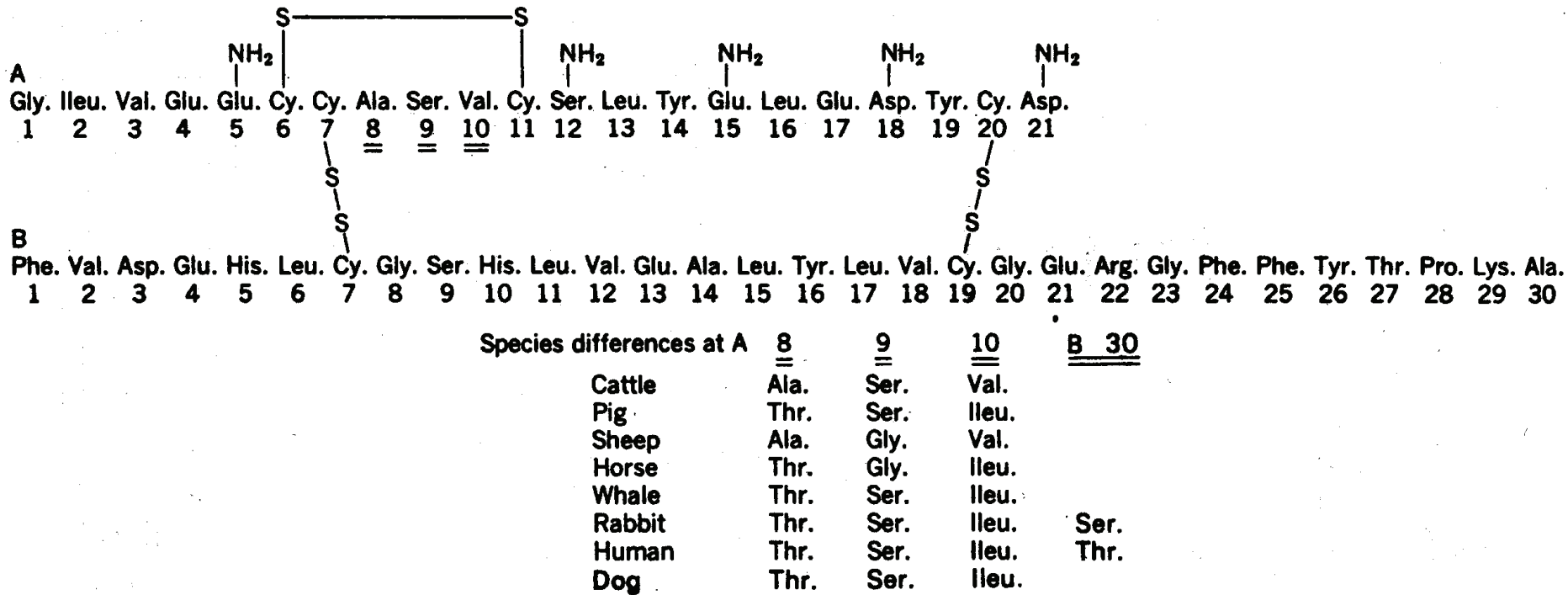
- Répertoire commenté des médicaments à usage vétérinaire (2008)
- Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en Belgique 2^{ème} éd (2006)
- Folia veterinaria
- Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 8th ed, R. Adams ed, 2001

Plan

- Traitement des maladies endocriniennes
 - Diabète sucré
 - Diabète insipide
 - Hypothyroïdie
 - Hyperthyroïdie
 - Syndrome de Cushing

Diabète sucré

- Type I: fréquent chez le chien âgé
- Surtout chez les femelles entières
 - Chez la chienne: aggravation lors des cycles: ovariectomie conseillée
- Symptômes: amaigrissement, polyphagie, polyurie/polydypsie, acido-cétose, glucosurie (si glycémie > 180 mg/dL)
- Traitement:
 - Insuline porcine
 - Stérilisation
- Complications: crise d'hypoglycémie (agressivité), cataracte...



Structure de l'insuline – variations interspécifiques

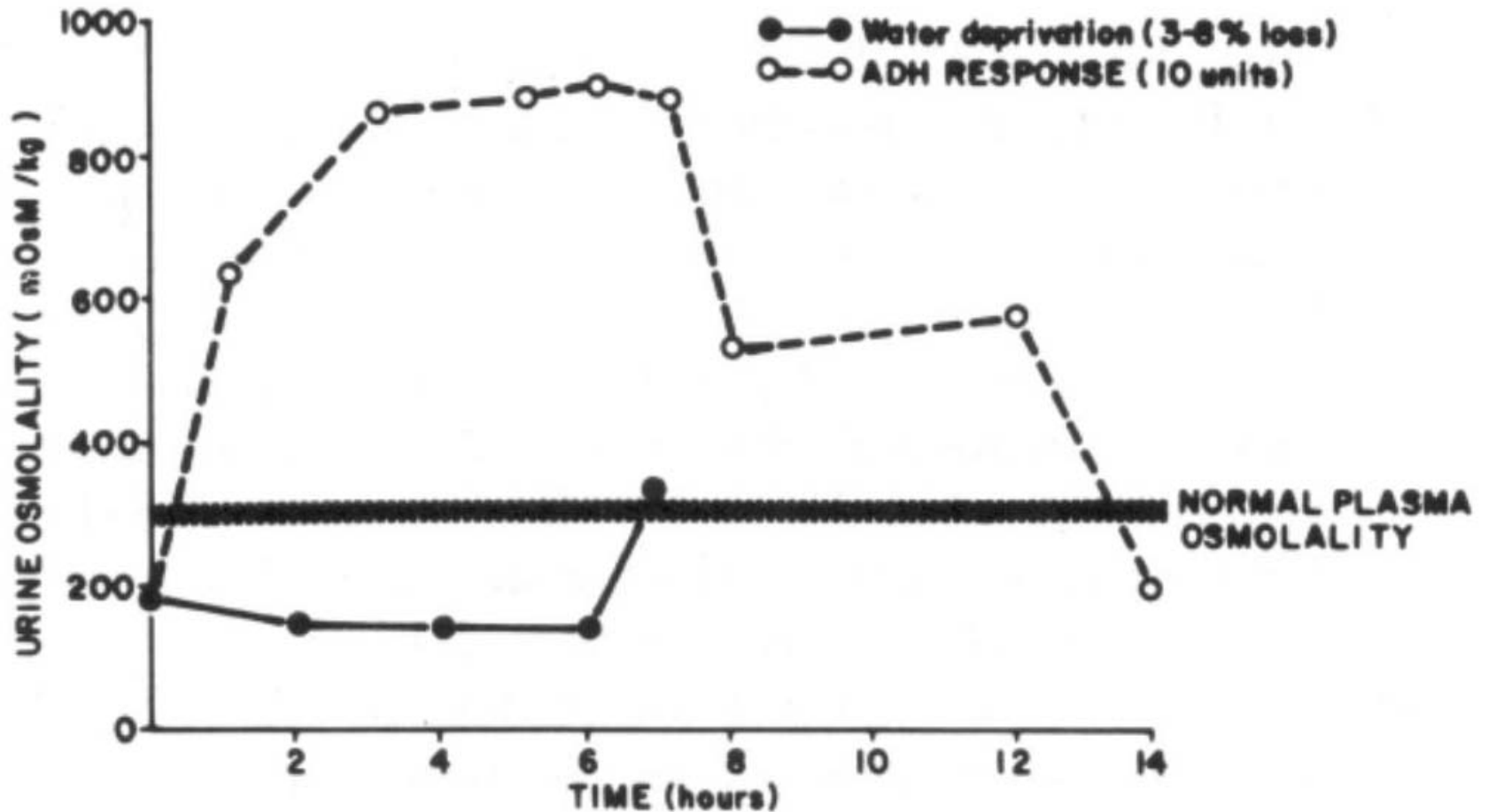
Pineda and Dooley, 2003

Diabète sucré

- Insuline purifiée de porc
 - Structure identique à celle du chien, diffère par 3 AA de celle du chat
 - Une préparation à usage vétérinaire: **Caninsulin** (Intervet)
 - Dosée à 40 UI/ml insuline Zn (30% amorphe et 70% cristalline)
 - Flacons: 10 x 2,5 ml – bien secouer avant l'emploi
 - Durée d'action
 - Chien: max après 4 à 8h, durée de 14 à 24h
 - Chat: max après 4h, durée de 5 à 12h
 - Précautions: avoir du miel ou du glucose à portée de main en cas de crise d'hypoglycémie
 - Dose: utiliser les seringues à insuline adaptées, voie SC ou IM,
 - CN: Initiale: 1UI/kg + 1 UI/5kg (jusque 20kg) une fois par jour, le matin avec la moitié du repas; 2^{ème} moitié du repas après 7,5h
 - CT: Initiale: 0,25 à 0,5 UI/kg deux fois par jour
 - Entretien: à adapter en fonction de la glucosurie: il faut maintenir une légère hyperglycémie (entre 150 et 200 mg/dL)

Diabète insipide

- Symptômes: polyurie/polydypsie, faible densité urinaire, pas de concentration de l'urine après privation d'eau
- Pas de médicament vétérinaire spécifique
- Hormone synthétique : desmopressin (**Minirin**, Fering): gouttes à 0,1 mg/ml.
- Administration: sac conjonctival
- Peut être utilisée pour un test diagnostique (évolution de la concentration urinaire)
- Parfois utilisée pour des troubles de la coagulation
- Posologie: 5 à 20 μ g/animal en une ou plusieurs prises
 - Pic d'action après 2 à 6h
 - Durée d'action: 10 à 27h



Tests de privation d'eau et d'injection d'ADH chez un chien atteint de diabète insipide d'origine hypophysaire

Hypothyroïdie

- Fréquente chez le chien âgé
- Symptômes: abattement, intolérance à l'effort et au froid, épaissement du derme, bradycardie...
- Hormone synthétique : lévothyroxine = L-thyroxine ou L-T4 (**Forthyron 200 ou 400**, Eurovet): comprimés de lévothyroxine sodique à 0,2 ou 0,4 mg.
- Administration: per os
- Pharmacocinétique: résorption de 10 à 50%, en fonction des repas, et demi-vie de 12 à 16h. Métabolisation hépatique, excrétion rénale et biliaire.
- Posologie:
 - 0,01 mg/kg 2x/j
 - Adapter la dose aux besoins (symptômes) et en fonction de la présence d'autres pathologies

TABLE 32.2—Thyroxine kinetics in dogs, cats, and humans following intravenous, subcutaneous, and oral L-thyroxine administration

	Dogs	Cats	Humans
T ₄ degradation rate (µg/[kg·day])	6.81	6.2	1.14
Intravenous			
Time to peak (hr)	0.02–0.03	0.02–0.03 ^a	0.02–0.03
Total mean residence time (hr)	13.0	16.6 ^a	164
Terminal half-life (hr)	7.6	10.7 ^b	168
Subcutaneous			
Dosage (µg/[kg·day])	5–7	—	—
Absorption (%)	100 ^c	—	81
Time to peak (hr)	1.5–1.8	—	72
Terminal half-life (hr)	14.7	—	120
Oral			
Dosage (µg/[kg·day])	20–40 ^c	20–30 ^c	2.11
Absorption (%)	10–50 ^c	10.5 ^c	50–80
Time to peak (hr)	—	3–4 ^c	2–4
Terminal half-life (hr)	7.6	10.7 ^c	168

Source: Kaptein et al. 1994. Data on dogs and humans from Kaptein et al. 1993.

Note: Conversion to SI units: Total T₄ in µg × 1.287 = nmol.

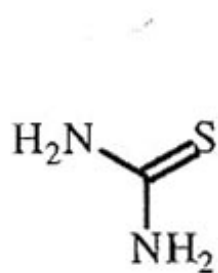
^aData from Hays et al. 1988.

^bData from Hays et al. 1992.

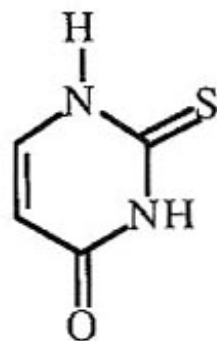
^cData from Hulter et al. 1984.

Hyperthyroïdie

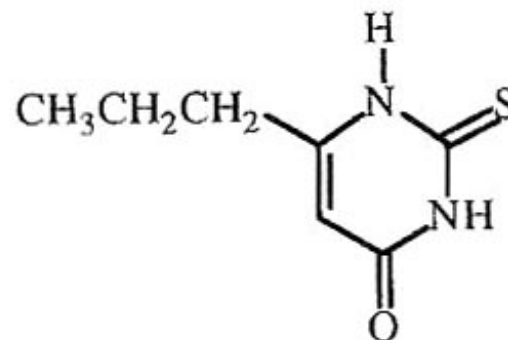
- Fréquente chez le chat âgé (tumeur de la thyroïde)
- Symptômes: excitation, amaigrissement, polydypsie, exophtalmie, tachycardie...
- Spécialité vétérinaire: Méthimazole (**Felimazole 5 MG**, Arnolds Veterinary Products LTD), comprimés de 5mg
- Pharmacodynamie: thionamide qui inhibe la fixation de l'iode sur la tyrosine en se liant à la peroxydase thyroïdienne. N'agit que lorsque le stock préformé est épuisé.
- Pharmacocinétique: biodisponibilité par voie orale > 75%. Métabolisation hépatique rapide, excrétion rénale.
- Le traitement peut précéder ou suivre la thyroïdectomie
- Posologie:
 - 2x 5mg/j PO
 - Adapter en fonction des taux d'hormone thyroïdienne et des effets secondaires éventuels
 - Peut être administré pendant des années s'il est bien toléré.



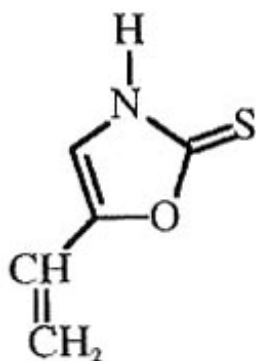
Thiourea



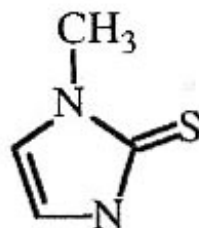
Thiouracil



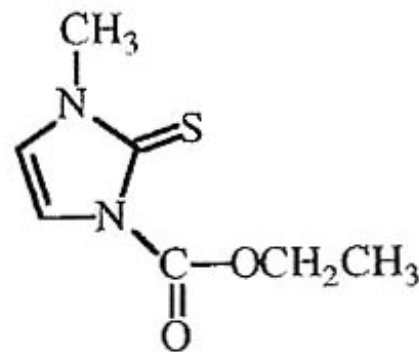
Propylthiouracil



Goitrin



Methimazole



Carbimazole

FIG. 32.8—Thioureylene antithyroid drugs.

Syndrome de Cushing

- Fréquent chez le chien (80% d'origine hypophysaire, 20% d'origine corticosurrénalienne)
- Symptômes: pu/pd, alopecie symétrique et bilatérale, amaigrissement, fonte musculaire, hépatomégalie



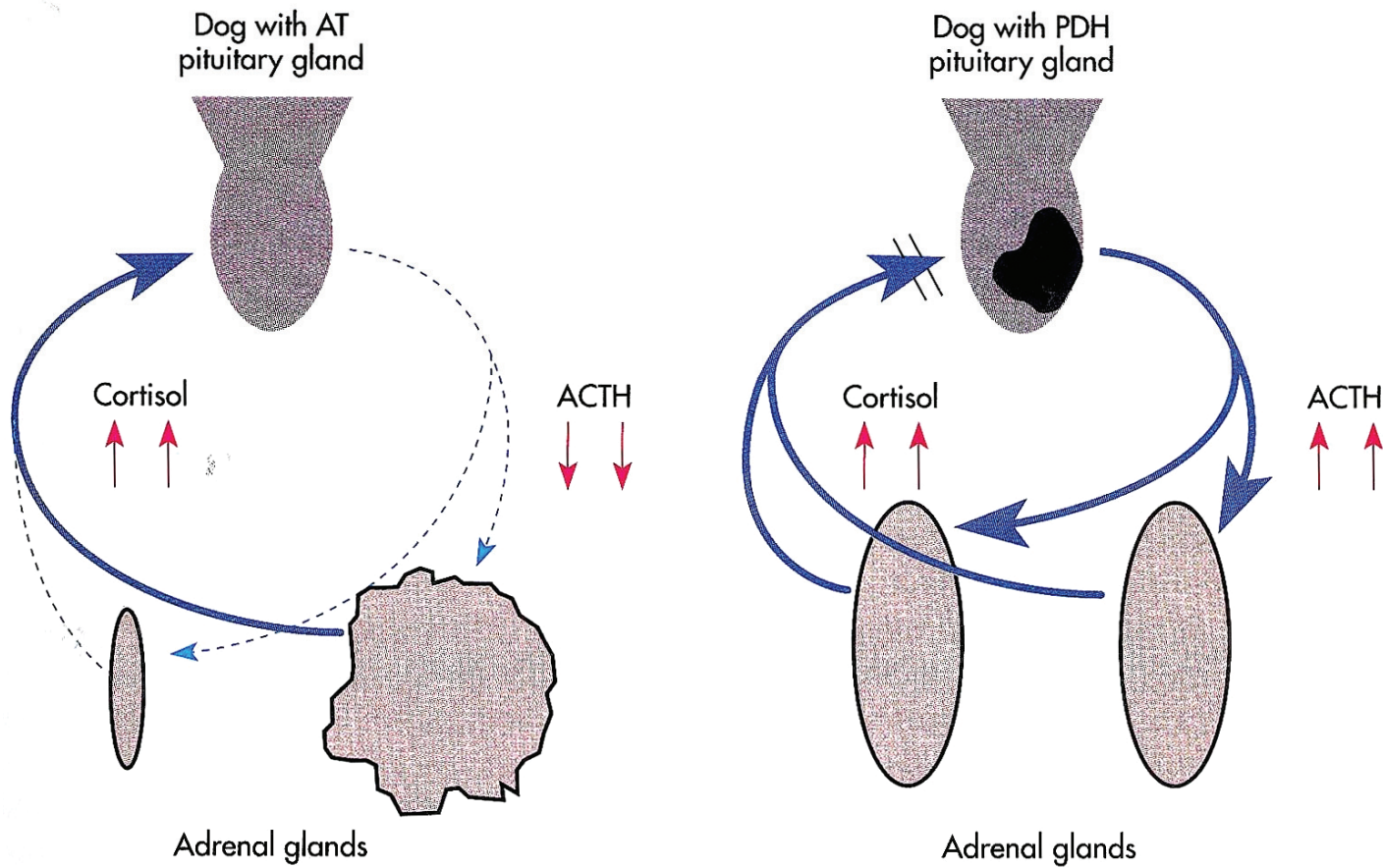


Figure 53-2 The pituitary-adrenocortical axis in dogs with a functioning adrenocortical tumor (*AT*; left) and in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism (*PDH*; right). Excess cortisol secretion from an AT causes pituitary suppression, decreased plasma ACTH concentration, and atrophy of the contralateral adrenal gland. Dogs with PDH have excess ACTH secretion, usually from a functional pituitary adenoma, which causes bilateral adrenomegaly and excess plasma cortisol concentrations.

Syndrome de Cushing

- Traitement: inhibition de la synthèse des glucocorticostéroïdes
 - Mitotane (**Lysodren**, HRA Pharma, comprimés sécables de 500mg)
 - Spécialité vétérinaire: Trilostane (**Vetoryl**, Arnolds Veterinary Products Ltd): capsules de 30mg ou 60mg
- Pharmacodynamie:
 - Le Mitotane induit une destruction du cortex surrénalien
 - le Trilostane inhibe la 3-bêta-hydroxystéroïde-déhydrogénase et donc la synthèse des hormones stéroïdiennes
- Pharmacocinétique:
 - Trilostane: absorption variable et meilleure avec le repas. Concentration sérique max atteinte après 1,5 à 2h, métabolisation hépatique en composés actifs. Index thérapeutique meilleur que le Mitotane.
- Contre-indications: ne pas administrer avec des IECA
- Posologie du Trilostane:
 - Thérapie d'induction: 3 à 10mg/kg (en fonction de la taille et des pathologies associées – diabète, ...)
 - Thérapie d'entretien: ajuster en fonction de la réponse au traitement

Plan

- Traitement des maladies endocriniennes
- **Corticoïdes**
- Hormones de la reproduction
- Promoteurs de croissance

Corticoïdes

- Utilisation fréquente en médecine vétérinaire
- Indications: cf homme: inflammation, allergie, shock, maladie auto-immune, insuffisance surrénalienne, animaux en fin de vie (cancers..)
- Pharmacocinétique: durée d'action très variables en fonction de la molécule
- Effets indésirables: en cas de traitement prolongé: syndrome de Cushing iatrogène (si traitement chronique: administration 1j sur 2); hyperglycémie, pu/pd, polyphagie, fragilisation osseuse et tendineuse, ulcères (estomac, cornée), avortement, retard de cicatrisation, masquent l'évolution de maladies infectieuses mal contrôlées, atrophie cutanée...
- Interaction : avec les AINS (ulcère), les diurétiques, les glycosides digitaliques...

Corticoïdes

- Dexaméthasone: durée d'action > 36h
 - Chat et chien 0,05 à 0,4mg/kg IM, IV, SC, intra-articulaire voire plus suivant l'indication; répéter après 2j
 - DEXA 0,2% (Kela), Dexafort (Intervet), Dexamedium (Intervet), Dexamethasone 0,5% (Keal), Rapidexon (Eurovet), Vetodexin 0,2% (VMD), Voren, Voren-depot (Boehringer)
- Méthylprednisolone: durée d'action 12 à 36h
 - Moderin (Pfizer – comprimés de 4, 16, 32mg): chien/chat : 1mg/3 à 5kg, Moderin LA (injectable 20 ou 40mg/ml): 0,5 à 5mg/kg
- Prednisolone: durée d'ation 12 à 36h
 - Codipred (Codifar), prednisolone 1%, 2,5% (VMD, Kela),
 - Prednisolone 5mg (Kela): chien: 1mg/kg/j, entretien: 1mg/kg/j tous les 2j, arrêter progressivement
 - Solu-Delta-Cortef (Pfizer): en cas de shock chien: 5 à 10mg/kg IV

Plan

- Traitement des maladies endocriniennes
- Corticoïdes
- **Hormones de la reproduction**
- Promoteurs de croissance

Plan

- Hormones de la reproduction
 - Substances à activité oestrogénique
 - Progestagènes
 - Androgènes et stéroïdes anabolisants
 - Gonadolibérine et Gonadotrophines
 - Tocolytiques
 - Ocytociques
 - Prostaglandines
 - Antiprolactiniques
 - Antiprogestagènes

Tableau 1. Molécules les plus fréquemment utilisées dans le contrôle de la reproduction (liste non exhaustive)

Famille	Molécule	Famille	Molécule
<i>Progestagènes(P):</i>	Progestérone Naturelle & Dérivés -Chlormadinone -Delmadinone -Flurogestone -MédroxyP Acétate -Mégestrol Acétate -Mélengestrol -Proligestone Androgènes à activité progestative -Allyl Trenbolone	<i>Gonadolibérine</i>	Décapeptide & Analogues Synthétiques -Gonadoreline -Buséréline -Fertireline
<i>Oestrogènes</i>	Oestradiol & Dérivés -Benzoate -Cypionate -Valérate	<i>Androgènes</i>	Testostérone et dérivés Nandrolone
<i>Prostaglandines</i>	F2 α & Dérivés -Alfaprostol -Cloprosténol -Dinoprost -Luprostiol -Tiaprost	<i>Gonadotrophines</i>	hCG (pU) eCG (PMSG) hMG (<i>human Menopausal Gonadotrofine</i>) Extraits pituitaires (FSH/LH):porcine-équine-ovine Gonadotrophines recombinantes (disponible en médecine humaine)

Plan

- Hormones de la reproduction
 - **Substances à activité oestrogénique**
 - Progestagènes
 - Androgènes et stéroïdes anabolisants
 - Gonadolibérine et Gonadotrophines
 - Tocolytiques
 - Ocytociques
 - Prostaglandines
 - Antiprolactiniques
 - Antiprogestagènes

Substances à activité oestrogénique

- **Interdites chez les animaux de rente** (directive européenne)
- Indications: chez la chienne, traitement de l'incontinence urinaire liée à l'ovariectomie
- Historiquement l'oestradiol sous forme de benzoate ou cypionate était utilisé comme « pilule du lendemain »:
 - administré pendant l'oestrus après une saillie non désirée, il perturbe le développement embryonnaire en modifiant les sécrétions tubaires et utérines.
 - mais toxicité élevée : risques d'aplasie médullaire irréversible, de métrite, ...
 - A ne plus utiliser! Remplacé par les antagonistes de la progestérone.

Substances à activité oestrogénique

- Spécialité vétérinaire : oestriol (**Incurin**, Intervet, comprimés d'1mg, administration orale)
- Indication: incontinence urinaire chez la chienne ovario-hystérectomisée
- Pharmacodynamie: se lie aux ER présents au niveau distal du système urogénital et améliore la pression de fermeture urétrale et le remplissage vésical
- Pharmacocinétique: rapidement résorbé et éliminé, concentration plasmatique max après 1h, élimination rénale. Variations individuelles pour Cmax et AUC
- Effets secondaires: à doses élevées, gonflement mammaire et vulvaire. Pas d'effet sur la moelle osseuse ou l'utérus; risques de tumeurs mammaires?
- Posologie: 1mg/animal/j à adapter aux symptômes

Progestagènes

- Indications:
 - Chez les chevaux (altrénogest)
 - Synchronisation et induction de l'oestrus
 - Traitement des ovaires kystiques
 - Prévention de la mortalité embryonnaire et des avortements
 - Chez les bovins (spirale vaginale avec progestérone)
 - Synchronisation et induction de l'oestrus
 - Chez le porc (altrénogest)
 - Synchronisation et induction de l'oestrus
 - Chez les petits ruminants (acétate de médroxyprogestérone)
 - Induction et synchronisation de l'oestrus
 - Chez le chien
 - Contraception (acétate de médroxyprogestérone ou de mégestrol, proligestone)
♀
 - Prévention de l'avortement (idem)
 - Traitement des pathologies prostatiques (osatérone et acétate de delmadinone)
♂
 - Hypersexualité et troubles du comportement (acétate de delmadinone)
 - Chez le chat
 - Contraception (cf chiens) traitements hormonaux

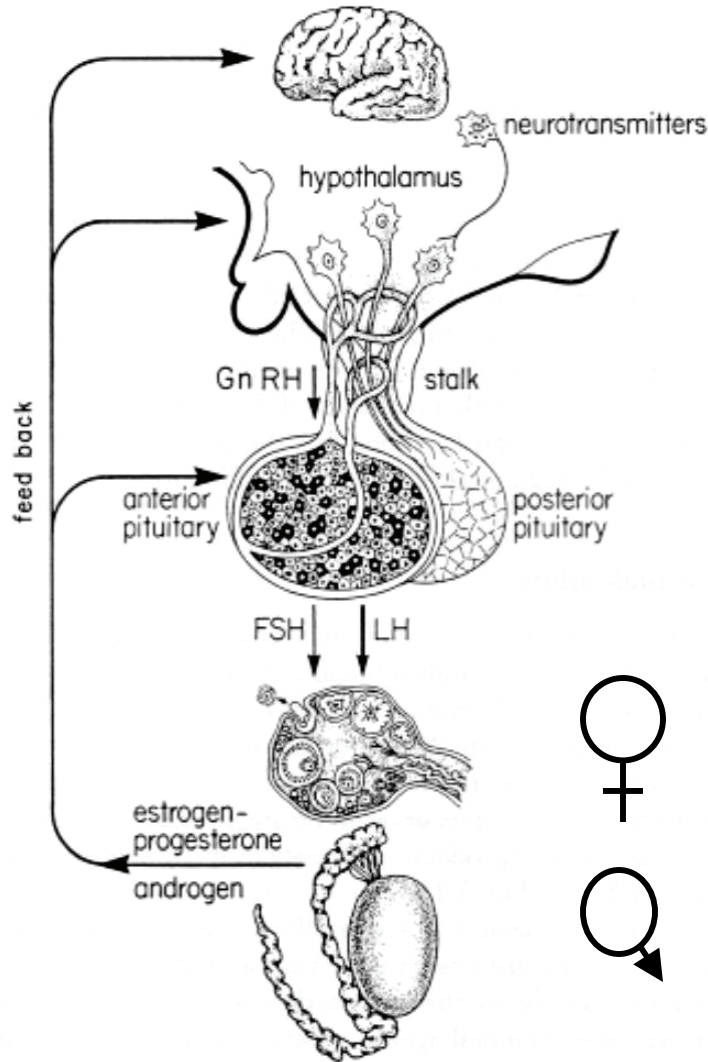
Progestagènes

- Pharmacodynamie
 - L'effet rétrocontrôle négatif de la progestérone ou des progestagènes empêche l'ovulation (pas de pic de LH) et, à doses élevées, diminue la synthèse des stéroïdes sexuels (effet anti-androgène).
 - Ils inhibent les contractions utérines, ferment le col et stimulent les sécrétions utérines
- Pharmacocinétique
 - PO: Métabolisme hépatique au 1^{er} passage
 - Meilleure biodisponibilité des molécules de synthèse

Progestagènes

- Contre-indications chez les petits animaux
 - Animal reproducteur
 - Femelle allaitante
 - Diabète
 - Effets secondaires (chien)
 - Prise de poids
 - Métrite/pyomètre si traitement prolongé/répété ou administré pendant la phase lutéale du cycle
 - Tumeurs mammaires
 - Diabète sucré
 - Acromégalie (production de GH par la glande mammaire)
- ⇒ Limiter la durée du traitement à 12, max 24 mois, et conseiller un traitement chirurgical ou à base d'agonistes de la GnRH (implants de desloréline ou d'azagly-nafaréline (Gonazon) en cours d'homologation)

Axe hypothalamus-hypophyse-gonade



Hypothalamus:
Gonadolibérine ou GnRH (peptide)

Hypophyse antérieure:
gonadotropines (glycoprotéines)
FSH=follicle stimulating hormone
LH=luteinizing hormone

Gonade: ovaire ou testicule:
Stéroïdes sexuels:
oestrogènes, progestérone, androgènes
inhibine, activine



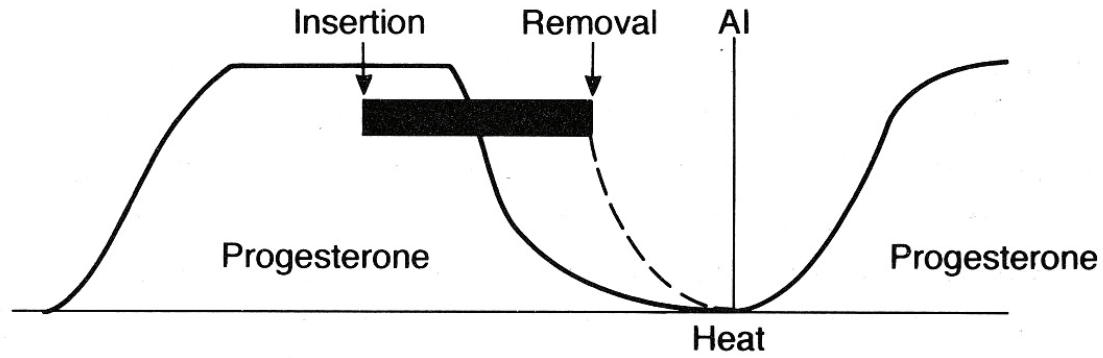
Progestagènes

- Spécialités
 - Progestérone: PRID alpha (CEVA Santé Animale)
 - Osatérone: Ypozane (Virbac)
 - Acétate de delmadinone: Tardak (Pfizer A.H.)
 - Acétate de médroxyprogestérone
 - Depo-promone (Pfizer A.H.)
 - Supprestal (Vétoquinol)
 - Acétate de mégestrol
 - Chronopil (CEVA Santé Animale)
 - Megecat (Vétoquinol)
 - Proligestone
 - Delvostéron (Intervet)
 - Altrénogest
 - Regumate (Intervet)
 - Regumate Equine (Intervet)

Progestagènes

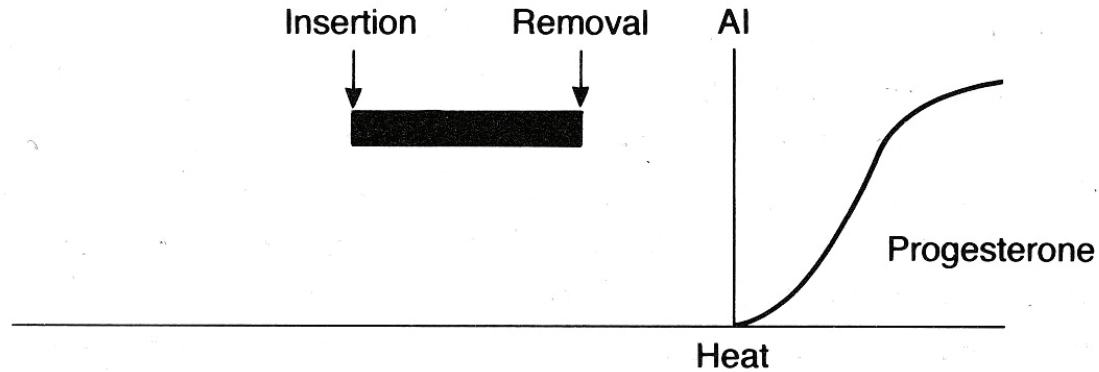
- Progestérone:
 - PRID alpha (CEVA Santé Animale)
 - Spirale vaginale pour les bovins (1,55g/spirale)
 - Mettre la spirale pendant 7 à 10j: absorption continue par la muqueuse vaginale
 - Injecter des prostaglandines 24h avant l'enlèvement de la spirale (lyse du corps jaune naturel si présent)
 - Les chaleurs reviennent 2 à 3 jours après l'enlèvement de la spirale
 - Pas de délai pour la commercialisation des produits (viande et lait)
 - CIDR
 - Application vaginale : 1,38mg/traitement

(a) **Progestagen treatment (cyclic cow)**



Induction ou
synchronisation
de l'oestrus

Progestagen treatment (non-cyclic cow)



Progestagènes

- Osatérone: Ypozane (Virbac)
 - Traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (chien)
 - Pharmacodynamie: inhibiteur compétitif de la fixation des androgènes – bloque le passage des androgènes vers la prostate
 - Pharmacocinétique: absorption rapide avec la nourriture, métabolisation en un métabolite actif dans le foie; liaison importante à l'albumine, élimination lente ($t_{1/2}$: 80h)
 - Posologie: per os 0,25 à 0,5mg/kg/j
 - Potentiellement dangereux pour la femme enceinte
- Acétate de delmadinone: Tardak (Pfizer A.H.)
 - Traitement des problèmes prostatiques du chien et des troubles de comportement du chien et du chat (effet anti-androgène)
 - Solution injectable IM ou SC pour le chien (et le chat) à 10mg/ml (10ml)
 - Posologie: 1 à 2mg/kg suivant la taille, à renouveler (! Cher)

Progestagènes

- Acétate de médroxyprogestérone
 - Depo-promone (Pfizer A.H.)
 - Solution retard pour la prévention de l'oestrus chez le chien et le chat à 50mg/ml (flacon de 5ml)
 - Administration SC
 - recommandée par le fabricant: de 50 à 100mg/chien (suivant la taille) tous les 5 à 6 mois, 50mg/chat
 - pour diminuer les risques: 2,5 à 3mg/kg chez la chienne et 2mg/kg chez la chatte
 - A administrer strictement pendant l'anoestrus
 - A déconseiller dans tous les cas, à proscrire chez la femelle reproductrice
 - Supprestal (Vétoquinol)
 - Idem
 - Administration SC ou IM

Phases du cycle chez la chienne

Prooestrus

Oestrus

Phase lutéale

Anoestrus



La durée des phases varie d'une chienne à l'autre mais est constante chez la même chienne

Progestagènes

- Acétate de mégestrol
 - Pour arrêter/postposer/prévenir les chaleurs chez la chatte
 - Contre-indiqué chez les chattes allaitantes
 - Traitement prolongé: prise de poids et tumeurs mammaires
 - **Chronopil** (CEVA Santé Animale): compr 2mg
 - 2mg/semaine
 - **Megecat** (Vétoquinol): compr 5 mg
 - 5mg/2semaines
- Proligestone
 - Pour prévenir les chaleurs chez la chienne et la chatte (administration en anoestrus ou en prooestrus)
 - Moins d'effets secondaires que l'acétate de médroxyprogestérone?
 - **Delvostéron** (Intervet) suspension injectable SC à 100mg/ml
 - Posologie:
 - Chien: de 1 à 6ml suivant le poids, répéter après 3, puis 4, puis tous les 5 mois
 - Chat: 1ml

Progestagènes

- Altrénogest: dérivé d'androgène à activité progestative
 - **Regumate** (Intervet): sol PO 4mg/ml, flacon de 360ml
 - Porc: synchronisation de l'oestrus chez les cochettes pubères ou chez les truies après le sevrage des jeunes.
 - Administration pendant 3 à 7 jour dans l'alimentation, les chaleurs apparaissent 5 à 6 jours après l'arrêt du traitement
 - Délai pour la viande: 3 semaines
 - **Virbages** (Virbac): sol PO 4mg/ml pour le porc
 - **Regumate Equine** (Intervet): sol PO 2,2mg/ml flacons de 150 à 1000ml
 - Pour la jument: Synchronisation de l'oestrus, induction des chaleurs (avancer ou prolonger la saison de reproduction)
 - Traitement des kystes ovariens
 - Prévention de l'avortement ou de la mortalité embryonnaire
 - Posologie: 0,044mg/kg/j dans l'alimentation
 - Délai pour la viande: 3 semaines; passe dans le lait

Plan

- Hormones de la reproduction
 - Substances à activité oestrogénique
 - Progestagènes
 - **Androgènes et stéroïdes anabolisants**
 - Gonadolibérine et Gonadotrophines
 - Tocolytiques
 - Ocytociques
 - Prostaglandines
 - Antiprolactiniques
 - Antiprogestagènes

Androgènes et stéroïdes anabolisants

- Interdits chez les animaux de rente
- Spécialités vétérinaires:
 - testostérone (**Durateston**, Intervet)
 - nandrolone (**Laurabolin**, Intervet)
- Autres molécules utilisées:
 - Effet principal androgénique: méthyltestostérone, propionate ou oenanthate de testostérone
 - Effet principal anabolisant: androstènedione, acétate de trenbolone, méténolone, nandrolone, stanazolol...
 - Effet contraceptif: allyl-trenbolone

Androgènes et stéroïdes anabolisants

- Testostérone
 - Indications: incontinence urinaire du chien castré, féminisation du chien mâle, dermatoses, alopecie féline, aplasie médullaire oestrogéno-dépendante
 - Pharmacodynamie: effets directs et indirects après transformation en dihydrotestostérone par la 5α réductase
 - Pharmacocinétique: dépend de la voie d'administration, de la forme chimique et de la galénique.
 - Effet de premier passage hépatique important (mauvaise biodisponibilité orale)
 - La testostérone a une demi-vie courte (10 à 20 min)
 - Esters de testostérone en préparation huileuse: durée d'action prolongée (1 mois)
 - **Durateston** (Intervet)
 - Composition: testostérone propionate (6mg/ml), isocaproate (12mg/ml), phénylpropionate (12mg/ml), décanoate (20mg/ml) en solution injectable IM ou SC
 - Posologie: 1 à 3ml / mâle

Androgènes et stéroïdes anabolisants

- Nandrolone
 - Indications: catabolisme protéique important suite à une maladie chronique, des traumatismes ou des interventions chirurgicales
 - Pharmacodynamie: effet principalement anabolisant et faible activité virilisante; améliore le bilan azoté et l'appétit
 - Pharmacocinétique:
 - Résistant à la biotransformation hépatique
 - Élimination lente (3 à 4 semaines)
 - **Laurabolin** (Intervet)
 - Composition: nandrolone laurate à 25mg/ml, solution injectable IM ou SC (flacon de 5ml)
 - Posologie: 1mg/kg (max 25mg)

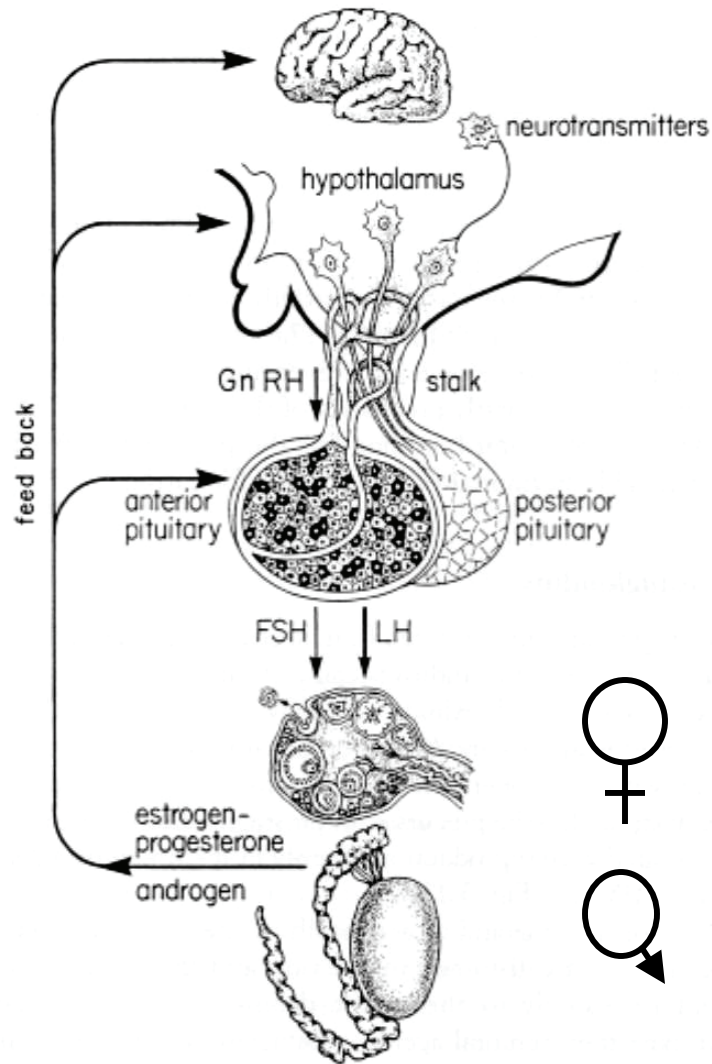
Plan

- Hormones de la reproduction
 - Substances à activité oestrogénique
 - Progestagènes
 - Androgènes et stéroïdes anabolisants
 - **Gonadolibérine et Gonadotrophines**
 - Tocolytiques
 - Ocytociques
 - Prostaglandines
 - Antiprolactiniques
 - Antiprogestagènes

Gonadolibérine et gonadotrophines

- GnRH: gonadolibérine hypothalamique
- LH: luteinizing hormone hypophysaire
- FSH: follicle stimulating hormone hypophysaire
- eCG ou PMSG: equine chorionic gonadotropin placentaire: activité prédominante de type FSH
- hCG: human chorionic gonadotropin placentaire: activité prédominante de type LH

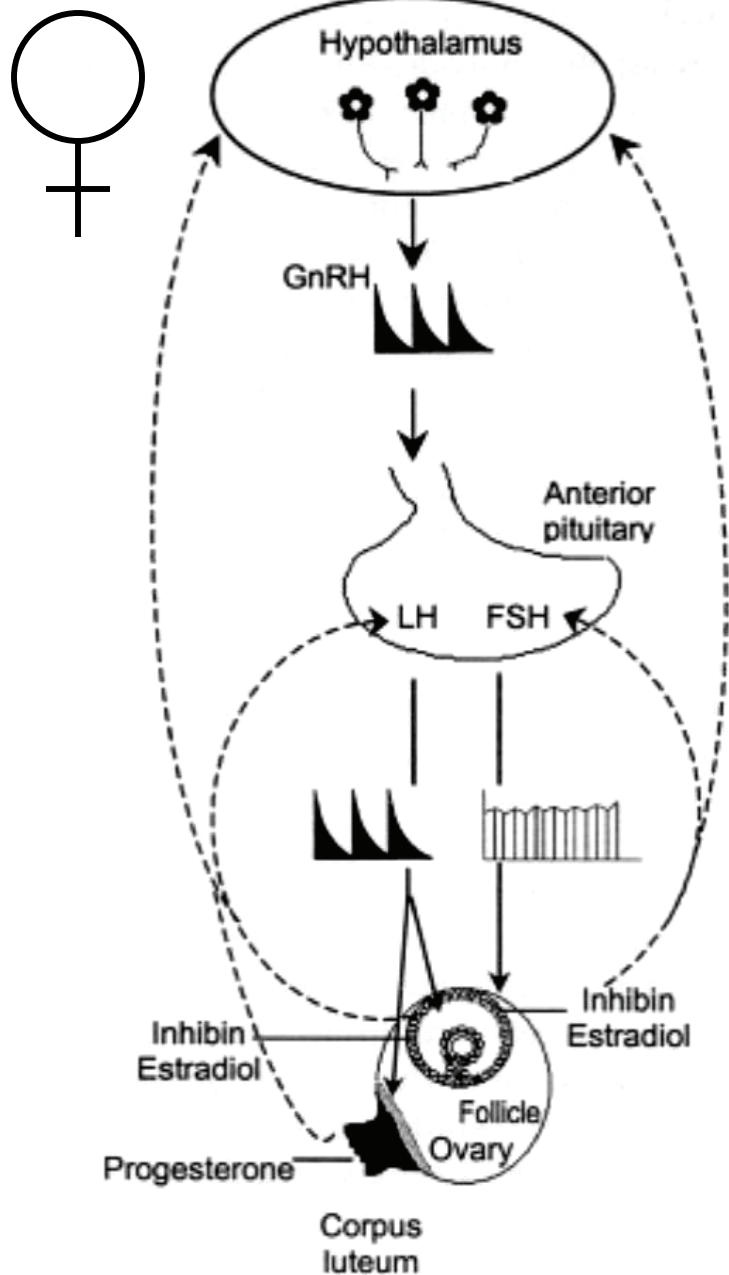
Axe hypothalamus-hypophyse-gonade



Hypothalamus:
Gonadolibérine ou GnRH (peptide)

Hypophyse antérieure:
gonadotropines (glycoprotéines)
FSH=follicle stimulating hormone
LH=luteinizing hormone

Gonade: ovaire ou testicule:
Stéroïdes sexuels:
oestrogènes, progestérone, androgènes
inhibine, activine



- La GnRH stimule la sécrétion de LH et FSH
- FSH stimule au niveau ovarien:
 - la croissance folliculaire
 - la synthèse des oestrogènes
 - la synthèse de récepteurs à LH
- LH stimule au niveau ovarien:
 - la maturation des ovocytes
 - l'ovulation
 - la formation du corps jaune et la synthèse de progestérone

Gonadolibérine et gonadotrophines

- GnRH (gonadolibérine) ou analogues
 - Indications: induction de l'ovulation (induit le pic de LH); utilisée dans le traitement des kystes folliculaires ou les schémas de superovulation chez les animaux de rente (bovins) ; infertilité transitoire du chien mâle
 - Pharmacodynamie: stimule la libération des gonadotrophines (surtout LH)
 - Pharmacocinétique: demi-vie très courte, action rapide
 - Molécules synthétiques:
 - Gonadoréline (**Fertagyl**, Intervet), solution à 0,1mg/ml; bovin: 0,5mg/animal; lapin 0,02mg/animal
 - Busériline acétate (**Receptal**, Intervet), solution à 0,0042 mg/ml; cheval: 5-10ml; bovin 2,5 à 5ml; lapin: 0,2 ml
 - Pas de temps d'attente
 - Desloréline acétate (**Suprelorin**, Cyton Biosciences), implant pour chiens à 4,7mg: agit 6 mois, effet après 6s

Gonadolibérine et gonadotrophines

- FSH et PMSG (eCG)
 - Indications: induction de la croissance folliculaire pour ovulation multiple (bovin, mouton) ou l'induction des chaleurs (porc, mouton)
 - Normalement autorisées uniquement pour les animaux de rente mais utilisées aussi chez le chien (induction de l'oestrus)
 - Pharmacodynamie: glycoprotéines qui agissent sur les gonades (follicules ovariens) et y stimulent notamment la croissance folliculaire et la synthèse d'oestrogènes
 - Pharmacocinétique: demi-vie moyenne (FSH) à longue (eCG), métabolisation par le foie, élimination par les reins
 - Pas de temps d'attente

Gonadolibérine et gonadotrophines

- LH et hCG
 - Indications: induction de l'ovulation; traitement de kystes folliculaires; stimulation de la production de progestérone par les corps jaunes
 - Normalement autorisées uniquement pour les animaux de rente mais utilisées aussi chez le chien et le chat
 - Pharmacodynamie: glycoprotéines qui agissent sur les gonades (follicules ovariens) et y stimulent notamment l'ovulation, la mise en place et le fonctionnement du corps jaune
 - Pharmacocinétique: demi-vie moyenne, métabolisation par le foie, élimination par les reins
 - Pas de temps d'attente

Gonadolibérine et gonadotrophines

- Préparations vétérinaires contenant des gonadotrophines purifiées
 - PMSG (**Folligon**, Intervet): purifiée à partir de sang de jument gravide
 - Posologie: cheval 1000 à 2000 UI, bovine 300 à 3000UI; porc 200 à 800 UI... risques d'immunisation
 - hCG (**Chorulon**, Intervet): purifiée à partir d'urine de femme enceinte
 - Posologie: cheval et bovin: 1500 à 300 UI
 - pFSH et pLH (**Stimufol**, ULg): purifiées à partir d'hypophyses porcines; contient 0,5mg de FSH et 0,1mg de LH lyophilisées
 - Superovulation des bovins: 8 injections à dose décroissante 2x/j (IM)
 - PMSG et hCG (**PG-600**, Intervet): hCG 200 UI et PMSG 400 UI
 - Porc: un flacon par animal (IM ou SC)

Induction d'ovulation multiple chez la vache (Mapletoft, 1986)

Day	Time	Treatment 1	Treatment 2	Treatment 3
10	a.m.	2500 IU eCG	5 mg FSH	5 mg FSH
	p.m.		5 mg FSH	5 mg FSH
11	a.m.		5 mg FSH	4 mg FSH
	p.m.		5 mg FSH	4 mg FSH
12	a.m.		5 mg FSH	3 mg FSH
	p.m.		5 mg FSH	3 mg FSH
13	a.m.	P _g F ₂ α	P _g F ₂ α	P _g F ₂ α
			5 mg FSH	2 mg FSH
			5 mg FSH	2 mg FSH
	p.m.			
14	a.m.			
	p.m.	AI	AI	AI
15	a.m.	AI	AI	AI
	p.m.	AI	AI	AI

Plan

- Hormones de la reproduction
 - Substances à activité oestrogénique
 - Progestagènes
 - Androgènes et stéroïdes anabolisants
 - Gonadolibérine et Gonadotrophines
 - **Tocolytiques**
 - Ocytociques
 - Prostaglandines
 - Antiprolactiniques
 - Antiprogestagènes

Tocolytiques

- Isoxsuprine et Clenbutérol
- Indications: inhibition des contractions utérines pour arrêter/retarder le part ou lors d'intervention sur l'utérus gravide
- Pharmacodynamie: β 2-agonistes ayant un effet myorelaxant sur le myomètre (aussi vasodilatateur)
- Pharmacocinétique: bonne distribution; effet rapide en IV; excrétion rénale
- Clenbutérol (**Planipart**, Boehringer Ingelheim)
 - Solution injectable IM ou IV lente à 0,03mg/ml
 - Posologie: 0,3mg/bovin
 - Temps d'attente: lait: 5j; viande 6j
- Isoxsuprine (**Duphaspasmin**, Fort Dodge A.H.)
 - Solution injectable IM à 11,585 mg/ml
 - Posologie: 20ml par bovin
 - Temps d'attente?

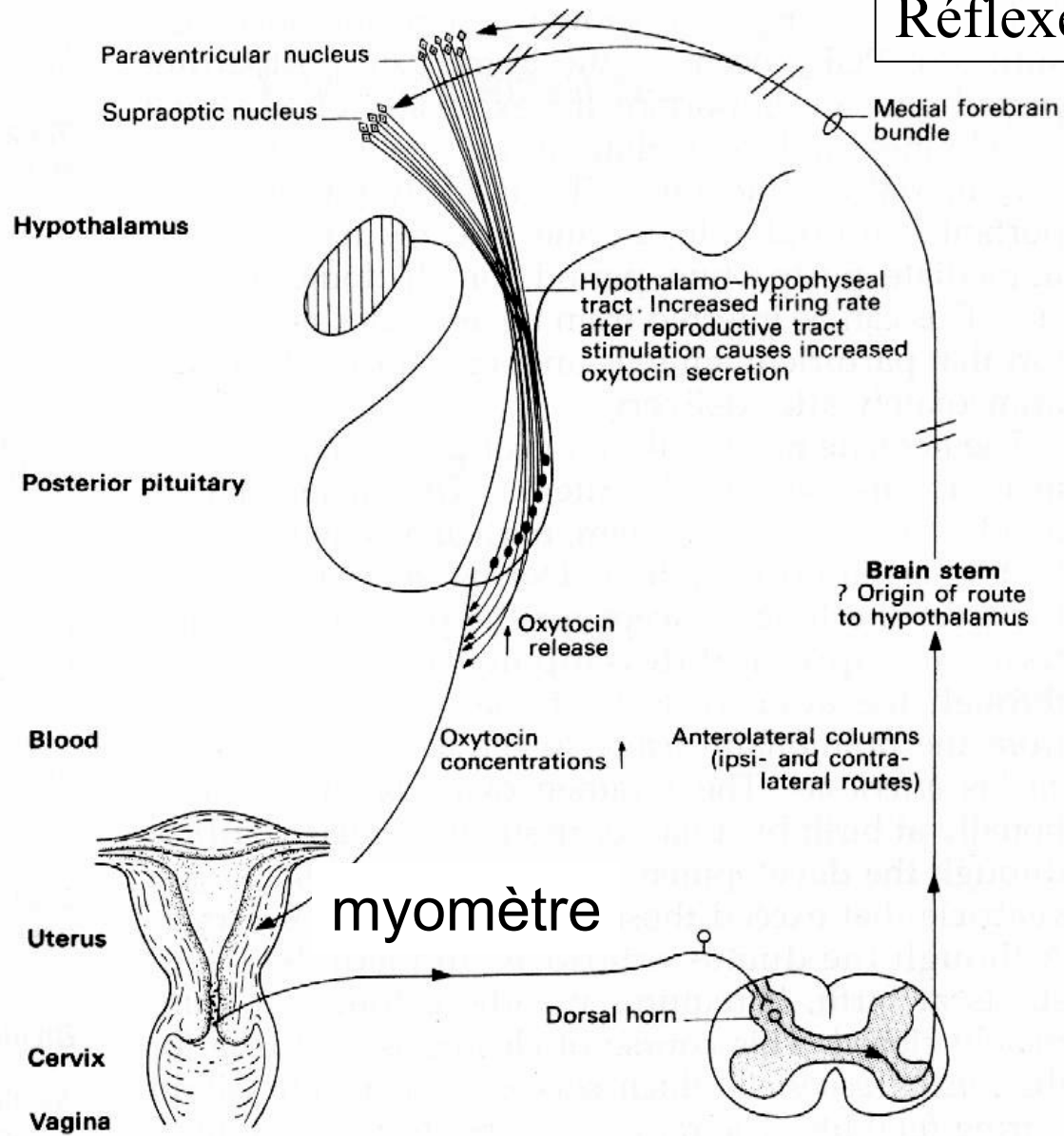
Plan

- Hormones de la reproduction
 - Substances à activité oestrogénique
 - Progestagènes
 - Androgènes et stéroïdes anabolisants
 - Gonadolibérine et Gonadotrophines
 - Tocolytiques
 - **Ocytociques**
 - Prostaglandines
 - Antiprolactiniques
 - Antiprogestagènes

Ocytociques

- Indications:
 - Induction du part chez la femelle à terme (jument)
 - Renforcement des contractions utérines (bovin, porc, chien, chat)
 - Expulsion du placenta (jument, bovin)
 - Favoriser l'involution utérine
- Pharmacodynamie:
 - l'oxytocine (normalement produite par la neurohypophyse) induit des contractions
 - du myomètre (si induction des récepteurs par les oestrogènes): l'effet persiste 2 à 3j après le part, ensuite plus de récepteurs;
 - des cellules myoépithéliales mammaires (éjection du lait)
- Pharmacocinétique:
 - après administration parentérale, l'effet est rapide et court (métabolisation par le foie et les reins).
 - Pas de délai d'attente

Réflexe de Ferguson



Ocytociques

- Spécialités vétérinaires
 - **Lactipart 10** (Codifar):
 - Oxytocine solution 10UI/ml IV ou IM
 - Equin 10-20 UI; bovin 30-60 UI; porcin: 20-40 UI; chien 5-10 UI; chat 3-5 UI
 - **Longacton** (VetCom-pharma)
 - Carbetocine, solution 0,07mg/ml IM ou IV
 - Bovin: 0,175 à 0,35 mg/ animal; porcin: 0,105 à 0,21 mg/animal
 - **Oxytocine** (VMD)
 - **Oxytocine Kela** (Kela Laboratoria)
 - **Oxytocine Synth** (Eurovet)
 - **Oxytocine Synth** (Prodivet)
 - Oxytocines à 10UI/ml IV ou IM; posologie cf Lactipart

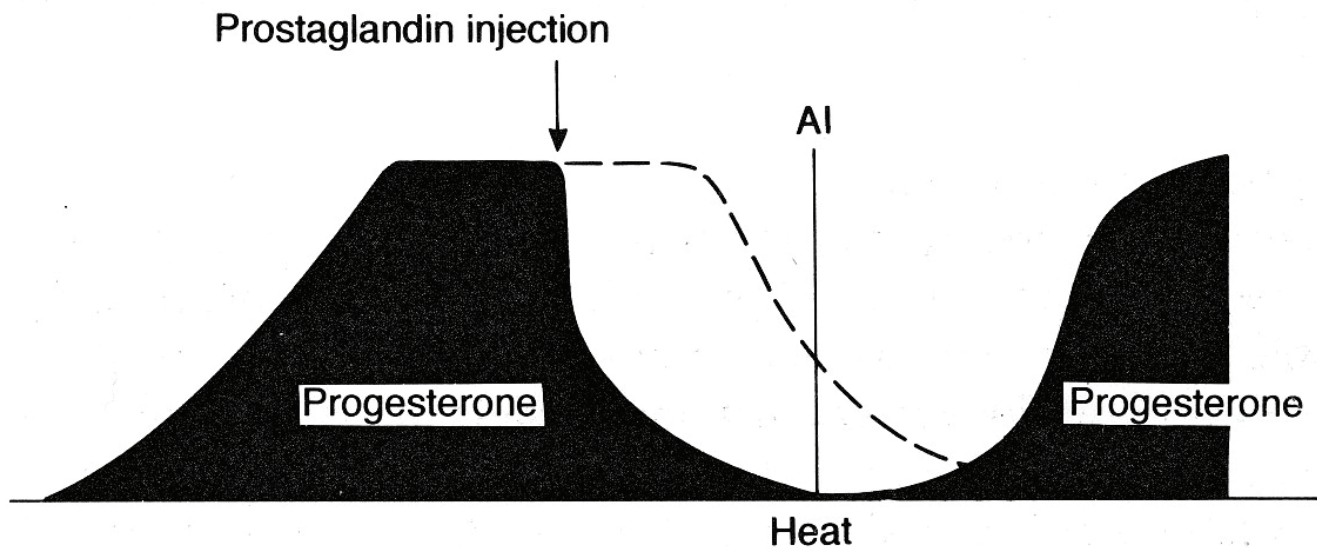
Plan

- Hormones de la reproduction
 - Substances à activité oestrogénique
 - Progestagènes
 - Androgènes et stéroïdes anabolisants
 - Gonadolibérine et Gonadotrophines
 - Tocolytiques
 - Ocytociques
 - **Prostaglandines**
 - Antiprolactiniques
 - Antiprogestagènes

Prostaglandines

- Indications:
 - Utilisées chez les animaux de rente (bovins, équins, porcins)
 - Analogues de la $\text{PgF2}\alpha$: induction de la lyse du (ou des) corps jaune(s) afin d'induire un nouveau cycle, de synchroniser les chaleurs, de traiter des corps jaunes persistants ou un pyomètre, d'induire le part ou un avortement
- Pharmacodynamie:
 - La $\text{PgF2}\alpha$ est naturellement produite par l'endomètre en fin de cycle et agit par voie endocrine sur l'ovaire pour y induire la lutéolyse.
- Pharmacocinétique:
 - Demi-vie courte (quelques minutes): métabolisation rapide au niveau des poumons, du foie, des reins et élimination rénale
- Délais d'attente: en fonction des spécialités: de 0 à 2j pour la viande, de 0 à 24h pour le lait
- Risques si manipulation par personnes asthmatiques ou femmes enceintes

Induction ou
synchronisation
de l'oestrus

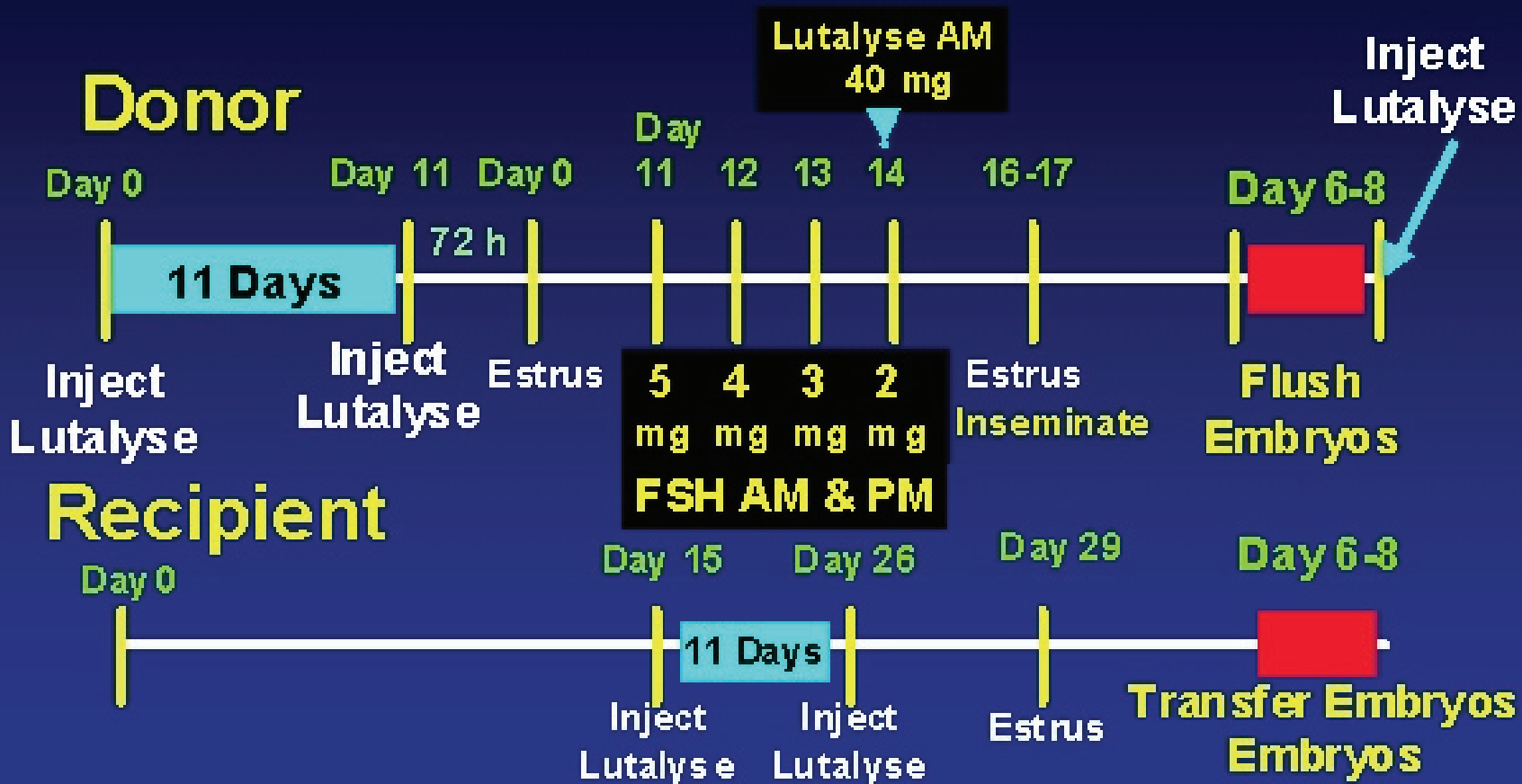


Schémas de traitement à la $\text{PGF}_{2\alpha}$

Treatment	When to inseminate artificially
Two injections of PG 11 days apart	72–96 h for heifers
Inject all cows and breed; re-inject non-responders in 11 days	At detected oestrus
Breed cows for 7 days normally; inject remainder with PG	At detected oestrus
Rectal examination and inject cows with CL	At detected oestrus
Inject cows with progesterone levels $> 1 \text{ ng ml}^{-1}$ serum or $> 5 \text{ ng ml}^{-1}$ milk	At detected oestrus
Ultrasound and inject cows with CL	At detected oestrus

Abbreviations: CL, corpus luteum; PG, prostaglandin.

Superovulation & Collection



Prostaglandines

- Spécialités vétérinaires
 - Dinoprost: solutions injectables IM
 - **Dinolytic** (Trométhamine; Pfizer A.H.)
 - Posologie: équin 5mg/animal; bovin 25mg; porcin 10mg
 - **Enzaprost** (Trométamol; CEVA Santé Animale)
 - Posologie: bovin 25mg/animal; porcin 10mg
 - Cloprosténol: solutions injectables IM
 - **Cyclix Bovine** (Intervet): cloprosténol sodique
 - Posologie 2ml à 0,263 mg/ml
 - **Cyclix Porcine** (Intervet): cloprosténol sodique
 - Posologie: 2ml à 0,092mg/ml
 - **Dalmazin** (Fatro): d-cloprosténol
 - Posologie: bovin 150 µg/animal; porcin 75µg/animal
 - **Estrumate** (Schering Plough): cloprosténol sodique
 - Posologie: bovin: 2ml à 0,526 mg/2ml
 - **Planate** (Schering Plough): cloprosténol sodique
 - Posologie: porcin: 2ml/animal à 0,092 mg/ml
 - Alfaprostol: solution injectable IM
 - **Gabbrostim** (CEVA Santé Animale)
 - Posologie: équin: 3mg/ animal; bovin 1,5mg/100kg; porcin 2mg/ animal

Plan

- Hormones de la reproduction
 - Substances à activité oestrogénique
 - Progestagènes
 - Androgènes et stéroïdes anabolisants
 - Gonadolibérine et Gonadotrophines
 - Tocolytiques
 - Ocytociques
 - Prostaglandines
 - **Antiprolactiniques**
 - Antiprogestagènes

Antiprolactiniques

- Indications:
 - Chez la chienne (chatte): arrêt de la lactation (y compris lactation « nerveuse »), (avortement)
- Pharmacodynamie:
 - La prolactine hypophysaire est contrôlée négativement par la dopamine produite au niveau de l'hypothalamus (récepteurs D2). Lors de stimulation mammaire (têtée), un arc réflexe induit la libération de prolactine en diminuant la libération de dopamine.
 - L'utilisation d'agonistes de la dopamine (cabergoline, bromocryptine) ou de stimulants de la sécrétion de dopamine par l'hypothalamus (antisérotoninergiques, métergoline) inhibe donc la sécrétion de prolactine.
- Pharmacocinétique
 - Cabergoline: résorbée à 80% après administration orale, demi-vie de 17 à 24h
 - Métergoline: demi-vie de 4h
- Effets secondaires: anorexie, vomissements, hypotension, avortement

Prooestrus

Oestrus

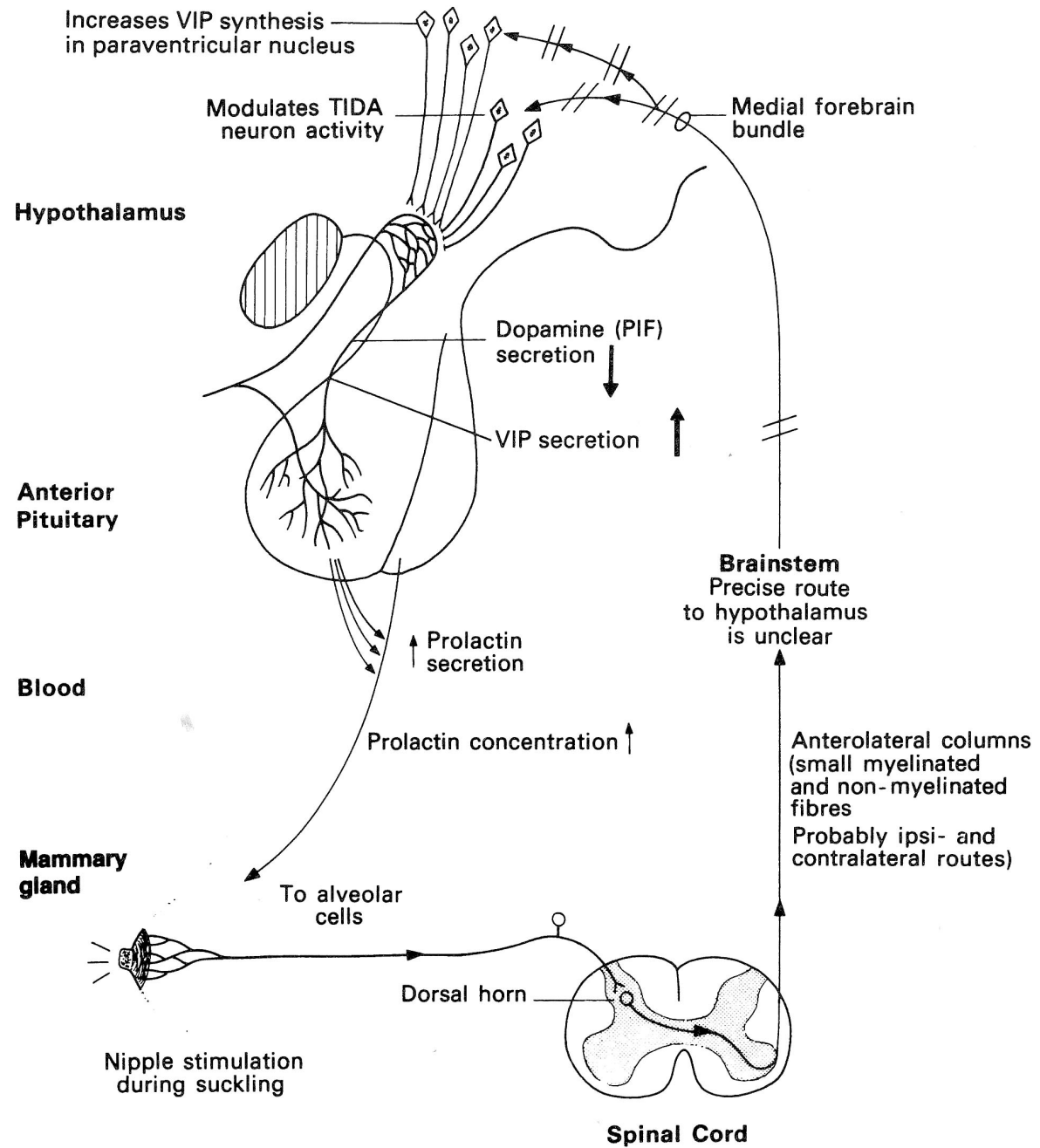
Phase lutéale



Lactation nerveuse

Production réflexe de PRL induite par la têtée ou la stimulation mammaire

- Pic atteint après 30 min
- Permet l'entretien de la lactation



Antiprolactiniques

- Spécialités vétérinaires

- Métergoline

- **Contralac** (Virbac): comprimés à 0,5mg (Contralac 0,5) ou à 2mg (Contralac 2)

- Posologie: chien 0,2mg/kg/j en 2 prises pendant 4j

- Cabergoline

- **Galastop** (CEVA Santé Animale): solution PO à 0,05mg/ml (plusieurs conditionnements)

- Posologie: chien et chat 0,1ml/kg pj pendant 4 à 6j

- Les traitements sont chers et les récurrences fréquentes, avec un risque augmenté de tumeurs mammaires → l'ovariectomie est conseillée

Plan

- Hormones de la reproduction
 - Substances à activité oestrogénique
 - Progestagènes
 - Androgènes et stéroïdes anabolisants
 - Gonadolibérine et Gonadotrophines
 - Tocolytiques
 - Ocytociques
 - Prostaglandines
 - Antiprolactiniques
 - **Antiprogestagènes**

Antiprogestagènes

- Indications:
 - Chez la chienne: prévention (dans les jours qui suivent l'accouplement) et interruption de la gestation après une saillie non désirée. Un contrôle est indispensable pour vérifier que l'avortement est bien complet.
- Pharmacodynamie:
 - L'aglépristone est un stéroïde de synthèse antagoniste par compétition avec la progestérone, qui se fixe aux récepteurs utérins avec trois fois plus d'affinité que la progestérone. L'avortement survient dans les 7 jours qui suivent l'administration.
- Pharmacocinétique
 - Concentration maximale atteinte après plusieurs jours; élimination lente (80% à 24j), surtout par les fèces
- Spécialité vétérinaire:
 - Aglépristone (**Alizin**, Virbrac), solution injectable SC à 30mg/ml; posologie: 2x10mg/kg à 24h d'intervalle

Plan

- Traitement des maladies endocriniennes
- Corticoïdes
- Hormones de la reproduction
- **Promoteurs de croissance**

Les promoteurs de croissance

- Utilisation interdite dans l'UE (sauf certains antibiotiques)
- Causes de l'interdiction
 - protection de la santé du consommateur
 - protectionnisme
 - problème de traçabilité
 - qualité ↔ quantité de la production
 - effet psychologique sur le consommateur

Les promoteurs de croissance

- Types de molécules :
 - Hormones:
 - Hormone de croissance (bST recombinante)
 - Stéroïdes anabolisants
 - Glucocorticoïdes
 - Antithyroïdiens
 - Bêta-agonistes
 - Tranquillisants (porc)
 - Antibiotiques
- Effet cumulatif possible
- Traçabilité?
- Rapport coût/bénéfice?

Les promoteurs de croissance

- Hormone de croissance recombinante (bST ou pST)
 - Autorisée aux USA, en Amérique du Sud, interdite dans l'UE
 - Augmente
 - la croissance (bovin, ovin et porc) de 10 à 25%
 - la production laitière (bovin) de 2 à 6 kg/j
 - Ne modifie pas la composition du lait ou la qualité de la viande
 - Diminution indirecte de la fécondité
 - Peu ou pas de risques pour le consommateur (↔ hormone purifiée : risque de transmission de prions)
 - Rapport coût / bénéfice?

Les promoteurs de croissance

- Stéroïdes sexuels naturels
 - Oestrogène, progestérone, testostérone
 - Autorisés aux USA, Canada, NZ, Australie
 - Administration difficile à détecter
 - Peu de risques pour le consommateur (autres aliments plus riches en oestrogènes comme le lait et certaines huiles végétales)
 - Précaution: par implant dans l'oreille et non par injection
 - Augmentent la croissance et l'efficacité de la conversion alimentaire (10 à 20% de bénéfice)
 - Altération importante (directe) de la fécondité
 - Effets variables sur la qualité de la carcasse
 - Diminuent l'excrétion de phosphore et d'azote dans l'environnement

Les promoteurs de croissance

- Stéroïdes sexuels artificiels
 - Généralement interdits, même à usage thérapeutique
 - DES, trenbolone, zéranol...
 - Largement utilisés dans les années 1950, 60 et 70
 - Les risques pour la santé proviendraient surtout des métabolites actifs
 - DES: cancérigène et tératogène: utilisation interdite partout
 - Agissent sur la production de manière identique aux stéroïdes naturels
 - Techniques de détection fiables

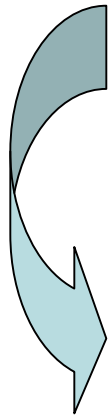
Les promoteurs de croissance

- Les glucocorticoïdes
 - Dexaméthasone...
 - Techniques de détection fiables
 - Utilisation paradoxale : catabolisme protéique
 - Augmentation du poids de la carcasse (tractus digestif, glandes annexes...)
 - Viande contenant plus d'eau (viande pisseuse ou PSE = pale, soft, exsudative)

Fraude sur la qualité

Les promoteurs de croissance

- Les antithyroïdiens
 - Tapazole, thiouracil...
 - Techniques de détection fiables
 - Risques pour la santé publique: interdits
 - Gain de poids par une augmentation du remplissage du tractus digestif, par rétention d'eau (viande pisseuse), animaux plus calmes



Fraude sur la qualité et risque pour le consommateur

Les promoteurs de croissance

- Bêta-agonistes

- Clenbutérol, Cimatérol, Ractopamine...
- Augmentent la proportion protéine/graisse (viande plus maigre) et diminuent le poids des viscères par rapport à la masse musculaire à des doses supra-physiologiques
- Accumulation dans le foie (molécules et résidus)
- Intoxication du consommateur de foie
- Techniques de détection fiables



Risques pour le consommateur