

UTILISATION RAISONNABLE DES GONADOTROPHINES EXOGÈNES DANS LE CONTRÔLE DE LA REPRODUCTION

Généralités

De nombreuses substances pharmacologiques (tableau 1) incluant des stéroïdes, des peptides et des glycoprotéines potentiellement immunogènes sont fréquemment utilisées dans les programmes thérapeutiques ou de gestion de la reproduction chez les animaux domestiques et dans les programmes de procréation assistée chez l'homme.

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

Famille	Molécule	Famille	Molécule
Progestagènes(P):	Progestérone Naturelle & Dérivés -Chlormadinone -Delmadinone -Flurogestone -MédroxyP Acétate -Méggestrol Acétate -Mélengestrol -Proligestone Androgènes à activité progestative -Allyl Trenbolone	Gonadolibérine	Décapeptide & Analogues Synthétiques -Gonadoreline -Buséreline -Fertireline
Oestrogènes	Oestradiol & Dérivés -Benzoate -Cypionate -Valérate	Androgènes	Testostérone et dérivés Nandrolone
Prostaglandines	F2α & Dérivés -Alfaprostol -Cloprosténol -Dinoprost -Luprostiol -Tiaprost	Gonadotrophines	hCG (pU) eCG (PMSG) hMG (<i>human Menopausal Gonadotrofine</i>) Extraits pituitaires (FSH/LH):porcine-équino-ovine Gonadotrophines recombinantes (disponible en médecine humaine)

De nombreuses investigations non invasives ont été menées dans différentes espèces en vue de récolter des informations objectives sur les effets secondaires possibles d'administrations répétées de gonadotrophines exogènes, tels la présence d'anticorps circulants et la diminution de la réponse biologique aux traitements.

De manière synthétique, il apparaît que l'exposition répétée d'un animal à une molécule gonadotrope exogène, entraîne chez celui-ci la formation d'anticorps spécifiques dirigés contre cette molécule. Cependant, les taux de liaison des anticorps plasmatiques aux gonadotrophines injectées ne suffisent pas à expliquer l'intégralité d'une modification des performances de reproduction. La littérature portant sur les programmes d'immunisation contre les stéroïdes ou l'inhibine -utilisés pour améliorer les performances de reproduction- constitue une bonne illustration du contrôle multifactoriel de telles régulations et de la difficulté à obtenir les effets souhaités.

Interaction structure-récepteur, métabolisme et exposition prolongée de l'organisme

Les hormones chorioniques gonadotropes humaines et équine font partie d'une famille d'hormones glycoprotéiques reprenant également FSH, LH et TSH. Toutes ces glycoprotéines présentent des masses moléculaires assez élevées. Tant leur nature protéique que glucidique interviennent dans leur complexité biochimique. Dans une même espèce, les sous-unités α de la LH, de la FSH et des gonadotrophines chorioniques sont similaires tandis que la composition en acides aminés et carbohydrates varie pour les sous-unités β . La sous-unité β est d'ailleurs classiquement tenue responsable de la spécificité des propriétés biologiques de l'hormone. Entre espèces, peu de différences existent dans la séquence en acides aminés des sous-unités α , les principales différences se retrouvant au niveau des sous-unités β .

Un manque relatif de spécificité de liaison avec le récepteur correspondant est décrit pour les gonadotrophines, expliquant par exemple la liaison possible de la LH équine avec le récepteur de la FSH et celle de hCG avec les récepteurs à la LH. De la même manière, l'eCG a une très faible affinité pour le récepteur à FSH chez le cheval alors qu'elle lie très facilement les récepteurs à LH. Enfin, l'activité FSH-like de l'eCG dans les espèces bovines, ovines, caprines et chez le lapin, n'exclut peut-être pas une dualité d'action dans l'espèce source.

La synergie entre le métabolisme plus ou moins rapide des gonadotrophines (demi-vie variant de quelques minutes -LH à plusieurs jours -eCG-) et leur caractère immunogénique constitue un élément primordial dans l'explication de la possibilité pour une espèce donnée de répondre à des administrations répétées de ces antigènes par une production d'immunoglobulines.

Le pourcentage d'acide sialique porté par la molécule est directement responsable de la persistance dans l'organisme de la molécule envisagée et par conséquent de l'exposition plus ou moins prolongée de celui-ci à l'antigène. Les mécanismes métaboliques impliqués reposent, tout comme pour les protéines sériques, sur une captation, une internalisation puis une dégradation hépatiques suite à la reconnaissance par une lectine située sur la membrane de l'hépatocyte de leurs résidus galactoses devenus terminaux une fois l'acide sialique disparu.

Le rein constitue la deuxième voie d'élimination des gonadotrophines sériques telles que LH, FSH et hCG, l'eCG ne passant pas le filtre rénal vu sa taille trop importante. Les trois premières, une fois débarrassées de leurs résidus d'acide sialique (chargé négativement), présentent un encombrement bien plus faible en solution, en même temps qu'elles voient leur charge électrostatique diminuée, menant à une réduction de la répulsion électrostatique avec la membrane glomérulaire, elle aussi chargée négativement.

Effets biologiques

hCG chez la femme. L'effet biologique de l'hCG est fréquemment comparé à celui de la LH. L'effet principal de l'hormone chorionique humaine chez la femme enceinte consiste en la régulation de la stéroïdogenèse lutéale. Durant la grossesse, tant les compartiments foetaux que maternels sont le siège de la production de stéroïdes qui proviennent respectivement des ovaires et du placenta chez la mère, et des testicules et des surrénales chez le fœtus.

eCG chez la jument. Même si l'affinité de l'eCG pour les récepteurs à la LH est dix fois moindre que celle de la LH pour les mêmes récepteurs, l'eCG est largement impliquée dans la formation des corps jaunes dits "secondaires" durant la gestation.

hCG et eCG chez d'autres espèces que l'espèce source. A l'inverse de la seule activité LH-like de l'hCG, une activité FSH et LH-like a été mise en évidence lors d'utilisation d'eCG chez une autre espèce que l'espèce source. Ces propriétés en font des candidates potentielles pour le contrôle de la reproduction dans les différentes espèces animales. De plus, leur longue demi-vie représente un avantage certain si l'on considère la moindre fréquence des injections pour un même effet.

Dès lors, différents protocoles à base de gonadotrophines sont appliqués ou l'ont été dans le contrôle de la sexualité de la femelle et du mâle dans de nombreuses espèces (voir tableaux 2 et 3). Ils incluent l'induction de l'oestrus (animal non cyclé), la synchronisation de l'oestrus (animal cyclé), l'ovulation, la superovulation et, dans les espèces à ovulation provoquée -lapine-, l'induction de la réceptivité au mâle.

Ils sont également utilisés dans le traitement de certaines pathologies telles les follicules kystiques (défaut d'ovulation) chez les vaches, juments et femmes, l'anœstrus (absence de fonctionnement ovarien cyclique) chez

les chèvres, les brebis et les truies et les faibles niveaux de fertilité (production d'un nombre insuffisants de follicules ovulatoires) dans la majorité des espèces.

Différentes spécialités pharmaceutiques contenant de l'hCG et/ou de l'eCG sont disponibles.

Tableau 2. Indications d'usage de l'hormone chorionique gonadotrope équine (eCG ou PMSG)

+ / ++ / +++ = fréquence des réactions immunes et susceptibilité de l'espèce

<i>Espèces</i>	Indications majeures	Indications Mineures	Réaction immune
<i>Humaine</i>	N'est plus utilisé	N'est plus utilisé	++
<i>Bovine</i>	-Induction de l'oestrus -Synchronisation de l'oestrus (après progestagènes et PGF2 α) -Faible niveau de fertilité (en combinaison avec des progestagènes) -Superovulation		++
<i>Caprine/Ovine</i>	-Induction de l'oestrus -Synchronisation de l'oestrus (en combinaison avec progestagènes et PGF2 α)	-Induction de la superovulation	+++ / ++
<i>Canine</i>	-Induction de l'oestrus		+
<i>Féline</i>	-Induction de l'oestrus -Induction de l'ovulation		+
<i>Porcine</i>	En association avec hCG -Reprise de cycle -Augmentation de la taille de portée -Superovulation -Anœstrus	-Induction de l'oestrus	+
<i>Lapins</i>	-Induction de la réceptivité au mâle		++
	-Superovulation		

Tableau 3. Indications d'usage de l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG)

M = Mâle Non spécifié = Femelle

<i>Espèces</i>	Indications Majeures	Indications Mineures	Réaction Immune
<i>Humaine</i>	-Follicules kystiques -Aménorrhée -Cryptorchidie <i>M</i> , diagnostic traitement -Hypogonadisme <i>M</i>	-Absence d'ovulation en procréation assistée	-

<i>Bovine</i>	-Follicules kystiques nymphomanie (associée à la progestérone) -Anœstrus	-Faibles taux de conception	\pm
<i>Equine</i>	-Follicules kystiques -Avancement de la saison de monte -Cryptorchidie M	-Anœstrus	+
<i>Caprine/Ovine</i>	-Follicules kystiques -Induction de l'ovulation (brebis)	-Anœstrus (avec traitement à l'eCG) -Induction de l'ovulation (chèvres): ponctuel, non recommandé en routine	$\pm // +$
<i>Canine</i>	-Oestrus prolongé -Induction de l'oestrus -Cryptorchidisme M -Manque de libido M		+
<i>Féline</i>	-Induction de l'oestrus -Induction de l'ovulation		+
<i>Porcine</i>	En association avec eCG -Reprise de cycle - Induction de l'oestrus -Augmentation de la taille de portée -Superovulation -Anœstrus -Follicules kystiques		+
<i>Lapin</i>	-Induction de l'ovulation -de moins en moins utilisé car réaction immune +++		+++

Effets secondaires de l'administration de gonadotrophines exogènes

Toute substance pharmacologique se doit avant tout d'être dépourvue d'effets secondaires. Celui d'entraîner à son encontre une réaction allergique, voire immune à moyen et long terme de l'organisme qui s'y trouve exposé se rencontre occasionnellement.

Allergénicité :

De rares cas de réactions de type anaphylactique ont été décrits suite à l'administration de telles préparations. Les protéines contenues dans des préparations pharmacologiques constituent des allergènes potentiels qui peuvent prendre part de manière indirecte au déclenchement d'une réaction allergique induite par les xénobiotiques pour qui elles joueraient le rôle de *carrier*. Un exemple édifiant de ce phénomène est constitué par la formation d'un métabolite allergénique à partir de la pénicilline. Les xénobiotiques sont généralement des molécules de faibles poids moléculaires qui agissent en tant qu'haptènes, c'est à dire qui ne peuvent à elles seules déclencher une réaction immunitaire. L'acquisition par ces molécules d'un pouvoir immunogène est conditionnée par leur liaison préliminaire à une macromolécule, par exemple une protéine. La liaison covalente obtenue par la combinaison des groupes électrophiles portés par le xénobiotique (ex: la molécule de pénicilline) avec des résidus basiques d'acides aminés d'une protéine (ex: la sérum-albumine) mène à la formation d'un complexe potentiellement allergénique. Ce complexe peut se lier aux IgE en déclenchant alors l'accident allergique. Le traitement de la réaction allergique aiguë repose sur l'administration de médiateurs vasoactifs

(antihistaminiques H1 ou H2, adrénaline 0.1-0.2 mg/kg) et de corticostéroïdes (suppression immunitaire ou régulation -Méthyl Prednisolone à 0,25 mg/kg-).

Immunogénicité :

La répétition des traitements semble déterminer la production d'anticorps par l'organisme qui ne répond dès lors plus (ou moins bien) à l'application des traitements ultérieurs.

Le système immunitaire des chèvres semble, au vu de la littérature s'y rapportant et sans explication fonctionnelle ou constitutive, être le plus réactif aux administrations répétées de gonadotrophines. L'utilisation répétée de l'eCG durant la vie de la femelle ou durant une même année donne lieu à la production d'anticorps dirigés contre l'hormone, anticorps dont les effets neutralisants peuvent encore se produire lors de l'administration des traitements ultérieurs un an plus tard. Les études portant sur une utilisation intensive du traitement (un ou deux traitements l'an dès mise à la reproduction) ont montré que un tiers des chèvres multipares présentaient une réaction immunitaire suffisante pour compromettre le succès d'un traitement d'induction de l'oestrus et que la réaction immunitaire résiduelle provoquait une augmentation de la fréquence des venues en chaleurs tardives, elle-même associée à une faible fertilité après IA. Dans des cas d'utilisation extrêmement intensive du traitement à l'eCG, la réaction immunitaire semble pouvoir mener à l'absence de retours en chaleurs.

L'utilisation des gonadotrophines exogènes est fréquente chez les brebis. Les injections répétées d'eCG aux mêmes animaux les rendent progressivement moins réceptifs aux traitements. La réponse immédiate à ces traitements à l'eCG produit une élévation des anticorps dirigés contre cette hormone mais trop tardive cependant pour interférer négativement avec le cycle reproducteur en cours. Ces anticorps produisent leurs effets négatifs lorsqu'un second traitement est éventuellement appliqué durant la même saison de reproduction. Des anticorps résiduels sont encore présents un an après le traitement et en quantités plus importantes chez les femelles les plus âgées (ayant reçu un nombre plus élevé de traitements). Ces anticorps résiduels constituent un élément important de résistance aux traitements.

Diverses justifications d'utilisation des gonadotrophines existent pour l'espèce équine et des anticorps ont également été mis en évidence suite à des administrations répétées d'hCG chez la jument. Différents essais ont été menés, notamment d'association de l'hCG à de la dexaméthasone (en vue d'une modulation du phénomène immunitaire), sans jamais pour autant parvenir à écarter ce problème. Des solutions alternatives ont été proposées par certains auteurs, pour l'induction de l'ovulation par exemple, basées sur l'utilisation d'extraits pituitaires équins purs.

L'espèce bovine constitue sans doute la première espèce chez qui des administrations répétées (au cours d'une même année ou d'années en années) de gonadotrophines exogènes furent appliquées à un grand nombre d'animaux (traitements de superovulation et de stimulation de la folliculogénèse). Rapidement a été décrit l'apparition rapide de résistance aux traitements répétés à l'eCG ainsi qu'une diminution du taux d'ovulation. Cette résistance ne semble pas disparaître quand ces femelles ne reçoivent plus de traitement durant un certain temps. Une diminution de la réponse aux traitements de superovulation répétés a été démontrée. L'administration à des rates immatures hypophysectomisées de sérum issu des vaches traitées associé à des quantités connues d'eCG normalement active a d'ailleurs révélé un effet antigonadotrope de ce sérum, maximal lorsque les vaches avaient reçu au moins 4 injections d'eCG. Des travaux menés sur lapines montrent également la résistance aux hormones gonadotropes exogènes et décrivent la chute de réponse aux traitements comme une courbe asymptotique similaire à celle précédemment démontrée chez les vaches.

Chez les bovins, et pour tenter de remédier à la ("trop") longue demi-vie de l'eCG, l'utilisation de préparations commerciales à base d'anticorps monoclonaux anti-eCG a vu le jour. Ces anticorps sont injectés (i.v.) 4 à 5 jours après l'administration d'eCG, en vue de neutraliser la gonadotrophine. Il a été clairement démontré que, lors de superovulation à base d'eCG, l'injection des anticorps anti-eCG 108 heures après l'administration d'eCG provoquait indirectement l'atrésie des follicules non ovulés de diamètre supérieur à 10mm avec une chute concomitante des taux d'oestradiol circulant. De plus, la capacité des follicules à ovuler ne diffère pas entre les vaches n'ayant reçu que de l'eCG et celles ayant reçu en complément l'antisérum. Par contre, l'injection trop précoce de l'antisérum (72 heures) inhibe complètement la superovulation. Les études portant sur le nombre d'embryons récupérés dans les deux types de traitements montrent qu'ils ne sont pas influencés par l'injection de l'antisérum. Enfin, il semblerait que la qualité des embryons récupérés lors de traitement mixtes (eCG & anti eCG) soit supérieure à celle obtenue lors de traitements ne comportant que l'eCG, par suppression de l'environnement oestrogénique trop élevé qui suivrait l'ovulation dans ce deuxième cas.

Conclusion

Bien que non exhaustive, cette revue suggère implicitement une certaine prudence à tenir face à une utilisation non raisonnée des gonadotrophines exogènes dans le contrôle de la reproduction des différentes espèces animales. Une attention particulière doit être accordée à des administrations répétées d'hormones aux femelles, menant à une réduction de leur effet biologique, voire à une résistance au traitement. Il est dès lors judicieux de tenir, pour chaque femelle, une fiche reprenant l'historique des divers traitements reçus au cours de sa vie reproductive.

Sources:

Drion PV. Contribution to the study of repeated use of the equine chorionic gonadotrophin in the control of reproduction - Contribution à l'étude de l'utilisation répétée de la gonadotrophine chorionique (eCG) dans le contrôle de la reproduction. Thèse de Doctorat en Sciences Vétérinaires. ULg. 2001. ISBN : 2-930212-49-7.

Drion PV, Remy B, Houtain JY, McNamara M, Baril G, Cognie Y, Heyman Y, Leboeuf B, Theau-Clément M, Desbuleux H, Ectors FJ, Ectors F & Beckers JF. Utilisation répétée des gonadotropines exogènes dans le contrôle de la reproduction: justifications et effets secondaires potentiels. Une synthèse. Annales de Médecine Vétérinaire 1998; 142: 373-396.