



MICROFICHE N°

03547

République Tunisienne

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

CENTRE NATIONAL DE

DOCUMENTATION AGRICOLE

TUNIS

الجمهورية التونسية
وزارة الزراعة

المركز القومي
للتوثيق الفلاحي
تونس

F 1



ECOLE NATIONALE DE MEDECINE VETERINAIRE
SIDI - THABET TUNISIE

CNDA 3547

Année 1980

N° 12

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PROSTAGLANDINES
RESULTATS DE L'UTILISATION D'UN
ANALOGUE DE SYNTHESE DE LA PGF_{2α}
DANS UN ELEVAGE LAITIER TUNISIEN**

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement

PAR

BOUZOUAIA Moncef

Né le 23 Mai 1954 à Tunis

Jury de Thèse :

Président : F. LAGNEAU, : Professeur à l'Ecole Nationale
Vétérinaire d'Alfort.

Rapporteur : M. PAREZ, : Directeur du Laboratoire de contrôle
des reproducteurs.

Assesseur : M. ZEGAYA, : Professeur Agrégé à la Faculté de
Médecine de Tunis.

Fevrier 1980



**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PROSTAGLANDINES
RESULTATS DE L'UTILISATION D'UN
ANALOGUE DE SYNTHESE DE LA PGF_{2α}
DANS UN ELEVAGE LAITIER TUNISIEN**

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement

PAR

BOUZOUAIA Moncef

Né le 23 Mai 1954 à Tunis

Jury de Thèse :

Président : F. LAGNEAU. : Professeur à l'Ecole Nationale
Vétérinaire d'Alfort.

Rapporteur : M. PAREZ. : Directeur du Laboratoire de contrôle
des reproducteurs.

Assesseur : M. ZEGAYA. : Professeur Agrégé à la Faculté de
Médecine de Tunis.

Fevrier 1980

DE

L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE VETERINAIRE DE

SIDI THABET

DIRECTEUR : Docteur A. HASSANI

Professeur coordinateur expert
de la Coopération Technique
Française.

Mr. Ch. FILET

Directeur de l'E.N.V.
d'Alfort

ANNÉES D'ETUDES PREVETERINAIRES

1 - Mathématiques	Mr. BOUCHIBA	Maître Assistant	Fac. Sc.
2 - Physique	Mr. BEN MENA	Professeur	Fac. Sc.
	Mr. MILADI	Maître de Conférences	Fac. Sc.
	Mr. BOUZOUITA	Assistant	
3 - Chimie	Mr. BAKLOUTI	Professeur	Fac. Sc.
	Mr. BEN GAIED	Professeur	Fac. Sc.
	Mr. SELMI	Assistant	
4 - Biologie Animale et Cellulaire	Mr. KTARI	Professeur	Fac. Sc.
	Melle CHAKHOUR	Assistante Déléguée	
5 - Zoologie	Mr. JARRAYA	Maître de Conférences I.N.A.T	
6 - Génétique et Statistiques.	Mme EINOUS	Assistante	
	Mr. CHELBI	Professeur	Fac. Sc.
7 - Biologie et Physiologie Végétales	Mr. GAZZAH	Maître Assistant	Fac. Sc.
	Mr. BOUNHRIS	Professeur	Fac. Sc.
	Mr. EL HENCHI	Assistant	Fac. Sc.
8 - Géologie	Mr. REJEB	Assistant	Fac. Sc.
	Mr. MEHIRI	Maître de Conférences I.N.A.T	

ANNÉES D'ETUDES VETERINAIRES

9 - Pharmacie - Toxicologie	Mr. LORQUE	Professeur E.N.V. Lyon	
	Mr. MILHAUD	Professeur E.N.V. Alfort	
	Mr. KECK	Maître Assistant E.N.V. Lyon	
	Mr. EL BAHRI	Médecin Vétérinaire Spécialiste.	

10 - Physique et Chimie Biologiques et Médicales	Mr. VUILLAUME Mr. MOUTHON Mr. ANDRE	Professeur Honoraire - Alfort Professeur E.N.V. - Alfort Maître Assistant Agrégé E.N.V. Nantes
11 - Anatomie des Animaux Domestiques	Mr. BLIN Mr. PAVAU	Professeur E.N.V. Alfort Professeur E.N.V. Toulouse
12 - Physiologie-Thérapeutique	Mr. BOST Mr. FARGEAS Mr. BOIVIN Mr. BRUGERE Mr. DIEGHAN Mr. LEBARS	Professeur E.N.V. Lyon Professeur E.N.V. Toulouse Maître de Conf. E.N.V. Lyon Maître Assistant Agrégé E.N.V. Alfort Médecin Vétérinaire Professeur E.N.V. Alfort
13 - Histologie - Anatomie Pathologique	Mr. VAN HATERDECKE Mr. CABANIE Mr. GASTELIU Mr. MAGNOL Mme BOURMURIA	Professeur E.N.V. Toulouse Professeur E.N.V. Toulouse Maître Assistant Agrégé E.N.V. de Lyon Maître Assistant Agrégé E.N.V. Toulouse Médecin Vétérinaire
14 - Hygiène et Industrie des Aliments d'Origine Animale	Mr. FIACHAT Mr. LABIK Mr. ROZIER Mr. CHARTY	Professeur E.N.V. Lyon Professeur E.N.V. Toulouse Professeur E.N.V. Alfort Médecin Vétérinaire
15 - Parasitologie - Maladies Parasitaires	Mr. RUISSIERAS Mr. BORNHIES Mr. FURENY Mr. KILANI	Professeur E.N.V. Alfort Professeur E.N.V. Toulouse Professeur E.N.V. Lyon Médecin Vétérinaire
16 - Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores	Mr. LAURAS Mr. CLERC Mr. POUCHELON	Professeur E.N.V. Lyon Maître Assistant Agrégé E.N.V. Alfort Maître Assistant Agrégé E.N.V. Alfort
17 - Sémiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour	Mr. ESPINASSE Mr. JECOANET Mr. REZILLE Mme BRUKRE	Professeur E.N.V. Alfort Professeur E.N.V. Alfort Maître Assistant Agrégé E.N.V. Toulouse Maître Assistant Agrégé E.N.V. Alfort
18 - Pathologie Chirurgicale	Mr. BODET Mr. CAZIEUX	Professeur E.N.V. Alfort Professeur E.N.V. Toulouse
19 - Pathologie de la Repro- duction	Mr. LAGNEAU Mr. TAINURIER	Professeur E.N.V. Alfort Maître Assistant Agrégé E.N.V. Toulouse

- 20 - Microbiologie - Immunologie
Pathologie Générale
 - Mr. OUDAR Professeur E.N.V. Lyon
 - Mr. PERSON Maître Assistant E.N.V. Alfort
 - Mr. RICHARD Maître Assistant E.N.V. Lyon
- 21 - Maladies Contagieuses -
Zoonoses - Législation
Sanitaire
 - Mr. GORET Professeur Honoraire - Alfort
 - Mr. JOUBERT Professeur E.N.V. Lyon
 - Mr. TOMA Professeur E.N.V. Alfort
 - Mr. PRAVE Maître de Conférences E.N.V. Lyon
- 22 - Zootechnie - Economie
Rurale
 - Mr. DENIS Professeur E.N.V. Nantes
 - Mr. PROGET Professeur E.N.V. Lyon
 - Mr. QUZINNEC Professeur E.N.V. Toulouse
 - Mr. THENET Professeur E.N.V. Alfort
- 23 - Alimentation
 - Mr. WOLTER Professeur E.N.V. Lyon
 - Mr. GRIESS Professeur E.N.V. Toulouse
 - Mr. PARAGON Maître Assistant E.N.V. Toulouse
 - Mr. CHAABOUNI Médecin Vétérinaire
- 24 - Biologie Marine et
Aquaculture
 - Mr. DHAOUI Médecin Vétérinaire

SERVICES CLINIQUES

- Mr. DECONNINCK Maître Assistant
- Mr. PARANT Maître Assistant
- Mr. DUBUS Assistant

MEDICINS VETERINAIRES VACATAIRES

- Mr. BAHRINI
- Mr. KAMOUN
- Mr. OGGAR
- Mr. SAKLY
- Mr. TRIGUI A.

VETERINAIRES CONTRACTUELS FAISANT FONCTION D'ASSISTANTS

- Mr. BALPSTUERI - Mr. BARDIES - Mr. BRUNERIE - Mr. COCHU - Mr. DROMIGNY -
Mr. DUMON - Mr. JAUBERTIE - Mr. LECLERC - Mr. MAHLER - Mr. PERROT - Mr. VAILLANT.

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

- Mr. BALYI (Ingénieur) - Mr. BEN AMEUR (Ingénieur) - Mr. BEN AYED (P.D.G. de
Société) - Mr. BEN DHIA (Ingénieur) - Mr. BRAHMIA (Ingénieur) - Mr. BOMBAL
(Professeur) - Mr. CHABCHOUB (Ingénieur) - Mr. DELPECH (Professeur) - Mr. GACHET
(Ingénieur) - Mr. GADER (Ingénieur) - Mr. GUIZA (Ingénieur) - Mr. HALL (Docteur
Vétérinaire) - Mr. HARZALLAH (Ingénieur) - Mr. HEDRI (Ingénieur) - Mr. LAMARI
(Ingénieur) - Mr. LETURDU (Docteur Vétérinaire) - Mr. NEFZAOUI (Ingénieur) -
Mr. NEJEB (Ingénieur) - Mr. ROBBANA (P.D.G. de Société) - Mr. RONDIA (Ingénieur)
Mr. SANBOUCY (Ingénieur) - Mr. SOLTANE (Ingénieur) - Mr. PAREZ (Docteur Vétéri-
naire) - Mr. ZOUAÏBI (Professeur) - Mr. POPA (Expert F.A.C.)



MES PARENTS

En témoignage de mon affection et
de ma reconnaissance.



TOUS MES FRÈRES ET SŒURS

Pour toute l'affection qui nous unit.



TOUS LES MIENS



TOUS MES AMIS



TOUS MES CONFRÈRES
TUNISIENS



TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ
À MA FORMATION



MONSIEUR F. LAGNEAU
PROFESSEUR DE PATHOLOGIE DE LA
REPRODUCTION
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT

Pour le grand honneur qu'il
nous fait en acceptant de
présider notre jury de Thèse
et pour les conseils qu'ils
nous prodigua.

Nous lui exprimons notre respectueux
reconnaissance et notre estime.



MONSIEUR M. PAREZ

DIRECTEUR DU LABORATOIRE DE CONTROLE
DES REPRODUCTEURS

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de
juger notre Thèse.

Hommages respectueux.



MONSIEUR M. ZEGAYA

PROFESSEUR AGREGE DE PHYSIOLOGIE A LA
FACULTE DE MEDECINE DE TUNIS

Qui a bien voulu faire partie de notre jury
de Thèse.

Hommages respectueux.



MORSTEUR TAINURIER

MATHE ASSISTANT AGREDE A L'E.N.V.
DE TOULOUSE

Pour le soutien, qu'il m'a accordé et pour
l'intérêt avec lequel il a suivi l'évolution
de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression
de ma profonde gratitude.

F U

DOCTEUR PIERRE UYTERLINDE

Qui fut le guide de mes premiers pas.

Qu'il trouve ici l'expression
de mon profond respect et de
de ma très vive gratitude.

F

TOU: LE PERSONNEL DU BUREAU
D'LEVAGE DE L'O.T.D. ET
NOTAMMENT MESSIEURS

KERSTENS

ENNAFLA

BAABA

Sincères remerciements.

F) U

DOCTEUR NACEUR HADDAD

Pour l'aide qu'il m'a apporté
à la réalisation de ce travail.

Sincères remerciements.



MONSIEUR A. HASSANI

DIRECTEUR DE L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE
VETERINAIRE DE SIDI THABET

Pour tous les efforts qu'il fournit pour notre
formation et celle des promotions futures.

Sincère reconnaissance.

SI TU VEUX GARDER

TA FIERTE

TA BELLE HUMEUR

ET TA SANTE

TRAVAILLE

"X. PRIVAS"

L'Ecole Nationale de Médecine Vétérinaire
de Sidi Thabet n'entend donner aucune
approbation ni improbation aux opinions
émises dans cette thèse. Ces opinions
doivent être considérées comme propres
à leur auteur.

- I - INTRODUCTION
- II - HISTORIQUE
- III - RAPPELS SUR LES PROSTAGLANDINES
 - 1 - PROPRIÉTÉS PHYSICO - CHIMIQUES DES PROSTAGLANDINES
 - a - Extraction
 - b - Séparation
 - c - Dosage
 - d - Structure et Nomenclature
 - e - Métabolisme :
 - + Répartition
 - + Régulation de la Biosynthèse
 - + Synthèse
 - + Catabolisme
 - 2 - EFFETS BIOLOGIQUES DES PROSTAGLANDINES SUR L'APPAREIL REPRODUCTEUR
 - a - Action sur l'utérus vide
 - b - Action sur l'utérus gravide
 - c - Action sur les hormones ovariennes
 - d - Prostaglandines et ovulation
 - e - Prostaglandines et luteolyse :
 - + Rôle de l'utérus non gravide sur le corps jaune
 - + Synthèse de la $PGF_2\alpha$
 - + Transport de la $PGF_2\alpha$ de l'utérus à l'ovaire
 - + Mécanismes de la luteolyse
 - 3 - PHYSIOLOGIE DE LA REPRODUCTION DE LA VACHE
 - a - Fonctionnement du cycle oestral
 - + Phase folliculaire
 - + Phase lutéale
 - + Gestation
 - + Reprise de l'activité sexuelle après le part.

IV - MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE DES TRAVAUX CONCERNANT
L'UTILISATION DES PROSTAGLANDINES CHEZ LES BOVINS

1 - INTRODUCTION

2 - UTILISATIONS THERAPEUTIQUES DES PROSTAGLANDINES

- a - Infertilité
- b - Pyomètre et endométrite chronique purulente
- c - Momiication

3 - UTILISATION ZOOTECHNIQUES

- a - Interruption d'une gestation normale non souhaitée.
- b - Induction de la parturition
- c - Maîtrise du cycle sexuel

V - TRAVAUX PERSONNELS

1 - PRODUIT UTILISE

- a - L'estrumate
- b - Structure développée
- c - Composition
- d - Dose et voie d'administration
- e - Toxicité
- f - Contre-indications
- g - Précautions d'emploi

2 - CADRE DE L'EXPERIMENTATION

3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

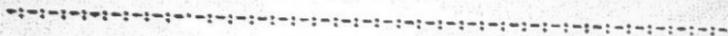
4 - RESULTATS

5 - CONCLUSION

VI - CONCLUSION GENERALE

VII - BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION



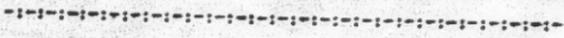
Bien que la découverte des prostaglandines (PGs) remonte à près de 50 ans, ce n'est que depuis une vingtaine d'années que leur étude approfondie a suscité l'intérêt qui entoure actuellement ces curieuses substances. Cet intérêt croissant porté aux PGs, se justifie par certaines caractéristiques remarquables dont les principales sont :

- Leur caractère ubiquitaire,
- La puissance de leur effets biologiques à des concentrations très faibles de l'ordre du nanogramme (10^{-9} g)
- Leur caractère de médiateurs locaux, non stockés, mais synthétisés très rapidement sous l'effet de nombreux stimuli puis rapidement détruits.
- Enfin la diversité de leurs effets pharmacologiques; en effet les PGs agissent sur les appareils reproducteur, digestif, respiratoire, sur les systèmes nerveux et vasculaire, sur la fonction rénale, l'agrégation des plaquettes sanguines, sur l'oeil et les processus inflammatoires; elles ont aussi des actions métaboliques et hormonales.

La perspective de l'emploi des PGs et en particulier de la PGF₂ dans le traitement de la stérilité des bovins, a motivé ce modeste travail. Après un bref rappel historique, et dans une première partie, nous ferons un rappel sur les propriétés physico-chimiques des PGs, sur les effets biologiques et sur la

physiologie de la reproduction de la vache. Dans la deuxième partie, nous ferons une mise au point bibliographique des travaux concernant l'utilisation des prostaglandines chez les bovins et enfin, dans une troisième partie, nous rapporterons les résultats de notre expérimentation menée dans une ferme de l'Office des Terres Domaniales de Tunisie : La ferme de TEBOURBA.

HISTORIQUE



Bien que l'étude des PGs soit relativement récente, leur "histoire" est très ancienne. On rapporte, en effet, que depuis très longtemps, dans certaines peuplades d'Afrique, les femmes ayant dépassé leur terme absorbent des décoctions de sperme de leurs maris pour accoucher. Aujourd'hui, on peut provoquer l'accouchement ou l'avortement, par prise orale de PGs de synthèse (4); ces 2 évocations mesurent les progrès réalisés dans la connaissance des PGs.

C'est vers 1930 que deux gynécologues Américains R. KURZROCK et C.C. LIEB puis W. GOLDBLATT et, indépendamment d'eux, U.S. VON EULER, constatèrent que le liquide séminal de l'homme provoquait une contraction du muscle utérin et des muscles lisses en général.

VON EULER analysa systématiquement le liquide séminal d'autres espèces (singe, bœuf, bouc...), les échantillons présentaient tous la même activité, vis à vis des muscles lisses. C'est à ce même chercheur, VON EULER, que l'on doit l'appellation de PGs; il croyait en effet, que l'origine de ces substances était prostatique, des études ont prouvé depuis qu'il n'en est rien, l'appellation cependant fut conservée.

En 1957, "BERGSTROM et SJOVALL", obtiennent à partir de plusieurs kgs de prostatites de moutons, quelques mg de deux substances de formules respectives $C_{20} \cdot H_{36} \cdot O_5$ et $C_{20} \cdot H_{36} \cdot O_4$. En 1962, ils en précisent la configuration stéréochimique. En 1964, ils en réalisent la synthèse, à partir de l'acide arachidonique et proposent un schéma de la biosynthèse.

A partir de 1965, de meilleures connaissances biochimiques et physiologiques permirent l'expérimentation clinique des PGs. Ainsi fut expérimenté, avec succès, l'effet des PGs dans le déclenchement de l'accouchement ou de l'avortement, dans la maîtrise des cycles sexuels des animaux, dans la contraception humaine...

En 1969, la synthèse des PGs est rendue possible et, l'année suivante, succédant aux premiers travaux de BYGDENAN, KARIN utilise les PGs pour déclencher l'accouchement, puis en 1970, pour obtenir l'avortement chez la femme.

En 1971, MARTEL réalise l'hémisynthèse à partir d'un corail et permet, par l'abaissement du prix de revient, une plus large utilisation des PGs.

P A P P E L S

S U P L E S

P R O S T A -

G L A N D I N E S

PROPRIETES

PHYSICO - CHIMIQUES

EXTRACTION

Les PGs étant des acides gras, elles peuvent donc être extraites par les solvants des lipides tels que les alcools, l'acétone etc...

SEPARATION

La séparation des différents analogues est possible par chromatographie en phase gazeuse, couramment utilisée pour séparer les acides gras libres ou par chromatographie sur colonne de gel de silice, sur colonne de séphadex, sur résine échangeuse d'ions ou en couche mince.

La chromatographie en couche mince permet une bonne séparation des PGs, de leur métabolites, en même temps qu'une identification de ces PGs, par comparaison de leur position avec celle des PGs radioactives de référence.

DOSAGE

Différentes méthodes de dosage sont possibles :

- * La méthode biologique a été la plus utilisée, basée sur l'effet contractant des PGs sur les fibres musculaires lisses, méthode simple, sensible, mais peu spécifique.
- * La méthode enzymatique, très peu employée, utilise la 15 hydroxy - PG - déhydrogénase, extraite en grande quantité des poumons, et permet de caractériser les PGs en agissant sur la fonction "hydroxy" du carbone 15.
- * La technique combinant la chromatographie gazeuse, et la spectrométrie de masse, spécifique mais non adaptable à de grandes séries de dosage et surtout de sensibilité médiocre.
- * La méthode radio-immunologique, utilise des anticorps anti-PGs, obtenus en injectant des PGs à un cobaye ou à un lapin; sa sensibilité est de l'ordre du picogramme (10^{-12} g); elle permet de nombreuses mesures.

STRUCTURE ET NOMENCLATURE

Les PGs sont des acides gras insaturés, monocarbo-
zyliques, à 20 atomes de carbone, possédant tous le même squelet-
te carboné, dénommé acide prostanoïque, comportant un noyau
pentagonal et 2 chaînes latérales, l'une en position α par rap-
port au noyau (...), l'autre en position β (—).

Les différentes PGs ne diffèrent que par la nature des radicaux portés par le cycle et le degré d'insaturation des chaînes latérales.

- La structure du cycle détermine 6 classes de PGs, dénommées : A.B.C.D.E.F.
- Le nombre de doubles liaisons sur les chaînes latérales détermine trois séries.

Série 1 : Lorsqu'il n'existe qu'une seule double liaison en 13 - 14 ;

Série 2 : Pour les PGs porteuses de deux doubles liaisons en 13 - 14 et 5 - 6 ;

Série 3 : S'il existe trois doubles liaisons en 13 - 14 ; 5 - 6 et 17 - 18 ;

- Par ailleurs, toutes les PGs possèdent un hydroxyle sur le carbone 15 en position α (Fig. 1)

METABOLISME

* Répartition : Les PGs ont été retrouvées dans la plus grande partie des organes humains et animaux; bien qu'il s'agisse de composés plutôt instables, dont le taux, dans la plupart des cas, varie entre 0,5 et 1 microgramme (10^{-6} g) par gramme de tissu frais, on a réussi, au moyen de techniques



ACIDE PROSTANOÏQUE

E	F	A	B
<p>E₁</p>	<p>F_{10L}</p>	<p>A₁</p>	<p>B₁</p>
<p>E₂</p>	<p>F_{30C}</p>	<p>19 OH-A₁</p>	<p>19 OH-B₁</p>
<p>E₃</p>	<p>F_{30L}</p>	<p>19 OH-A₂</p>	<p>19 OH-B₂</p>
		<p>A₂</p>	<p>B₂</p>

Fig. 1 : Structure chimique des prostaglandines.

microanalytiques, à les isoler de tous les tissus de mammifères, ainsi que de beaucoup de liquides biologiques tels que le liquide menstruel et amniotique et le liquide séminal. Les PGs sont présentes aussi chez les invertébrés (on les extrait en très grande quantité d'une gorgone : *Plexaura Homomella*) et chez les bactéries.

* Biosynthèse : Les PGs présentent un caractère totalement ubiquitaire; il n'y a pas de glande à PGs; tous les types cellulaires étudiés se sont montrés capables de synthétiser des PGs en quantités variables, sous l'influence de divers stimuli.

Les précurseurs des PGs sont 3 acides gras monocarboxyliques insaturés indispensables.

- L'acide 8 - 11 - 14 Eicosatriénoïque ou acide di-homo. γ linoléïque pour les PGs de la série 1.
- L'acide 5 - 8 - 11 - 14 Eicosatétriénoïque ou acide arachidonique pour les PGs de la série 2.
- L'acide 5 - 8 - 11 - 14 - 17 Eicosatétriénoïque pour les PGs de la série 3 (Fig. 2).

microanalytiques, à les isoler de tous les tissus de mammifères, ainsi que de beaucoup de liquides biologiques tels que le liquide menstruel et amniotique et le liquide séminal. Les PGs sont présentes aussi chez les invertébrés (on les extrait en très grande quantité d'une gorgone : *Plexaura Homomella*) et chez les bactéries.

* Biosynthèse : Les PGs présentent un caractère totalement ubiquitaire; il n'y a pas de glande à PGs; tous les types cellulaires étudiés se sont montrés capables de synthétiser des PGs en quantités variables, sous l'influence de divers stimuli.

Les précurseurs des PGs sont 3 acides gras monocarboxyliques insaturés indispensables.

- L'acide 8 - 11 - 14 Eicosatriénoïque ou acide di-homo. γ linoléïque pour les PGs de la série 1.
- L'acide 5 - 8 - 11 - 14 Eicosatétrénoïque ou acide arachidonique pour les PGs de la série 2.
- L'acide 5 - 8 - 11 - 14 - 17 Eicosatétrénoïque pour les PGs de la série 3 (Fig. 2).

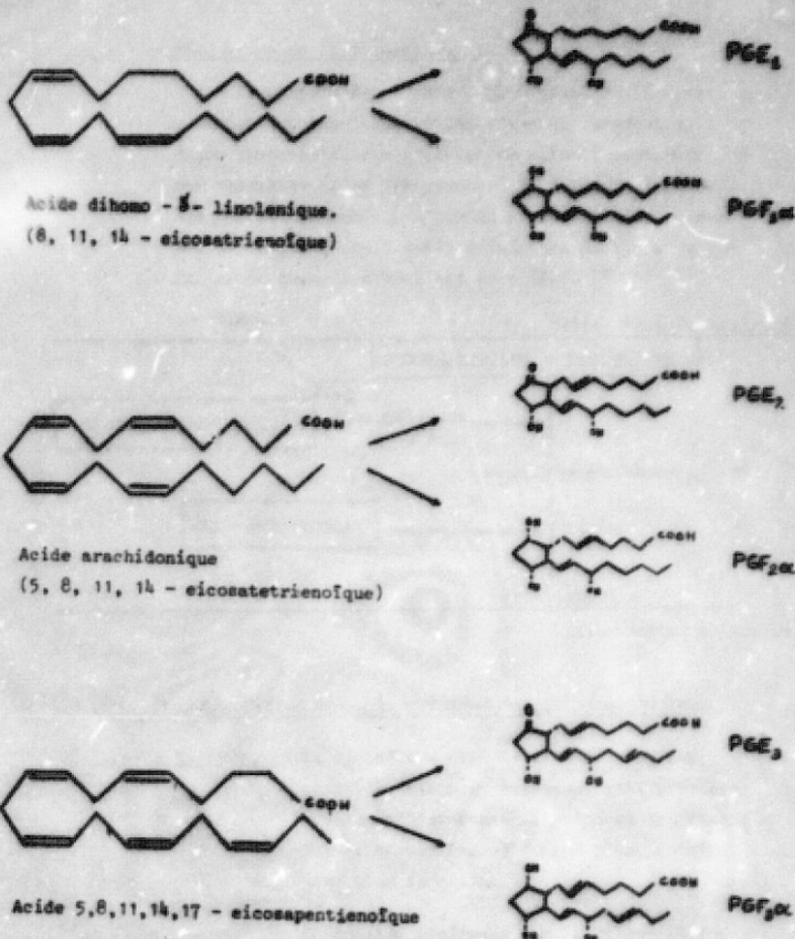


Fig. 2 : Les acides gras précurseurs des prostaglandines

▼ Régulation de la biosynthèse :

La plupart des tissus synthétisent et libèrent une quantité basale de PG qui s'accroît souvent de façon importante, sous l'action de stimuli multiples car variables selon les organes. En effet, la synthèse des PGs est stimulée, non par un agent spécifique, mais par le ou les stimuli caractéristiques du tissu particulier où cette synthèse est considérée (Fig 3).

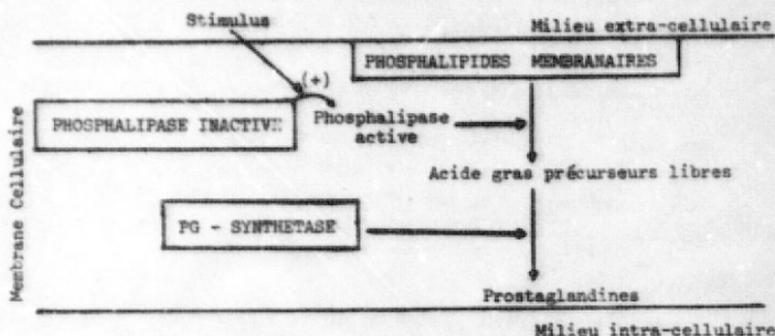


Fig. 3 : Régulation de la biosynthèse des prostaglandines

* Synthèse : La synthèse totale de diverses PGs est possible, mais très onéreuse; elle présente cependant l'avantage de préparer des analogues structuraux, à action plus limitée, donc plus sélective.

On réalise également une synthèse semi-totale à partir de précurseurs naturels,

extraits en grandes quantités d'une gorgone : Plexaura Homomella. Enfin, on prépare industriellement les PGs par mise en incubation des vésicules séminales de bélier, avec des acides gras à vingt atomes de carbone.

* Catabolisme : La plupart des cellules ont la possibilité de dégrader les PGs; il s'agit donc d'un phénomène local; les PGs ne passent pas ou peu dans la circulation.

En dehors du catabolisme local, l'organisme peut dégrader rapidement toute arrivée plasmatique de PGs; les principaux organes responsables de ce processus sont le foie et le poumon.

- Chez l'animal 80 - 90 p. 100 des PG E et PG F sont catabolisés en un seul passage pulmonaire.

Cette inactivation, due à une 15 - hydroxy - PG - déhydrogénase - rend probable une action des PGs en tant qu'hormones circulantes.

- A l'inverse, les PGs A sont peu catabolisés au niveau du poumon: 60 p. 100 seulement chez l'animal (5 à 10 p. 100 chez l'homme); leur inactivation se ferait préférentiellement, si du moins il s'agit de composés présents à l'état physiologique, au niveau de la rate, du rein et des tissus périphériques.

- D'autres voies métaboliques ont été rapportées pour les PGs E et les PGs F, grâce à une 9 Cétoréductase mise en évidence "in vitro"; l'importance de ce processus "in vivo" n'est pas encore clairement établi.

EFFETS

BIOLOGIQUES

DES

PROSTA-

GLANDINES

Nous avons déjà fait allusion, dans l'introduction, à la large sphère d'influence des PGs, mais nous nous occuperons particulièrement des effets biologiques sur l'appareil reproducteur femelle. En effet, c'est initialement au niveau de cet appareil que les PGs furent découvertes et c'est dans le domaine de la reproduction que les investigations sont les plus importantes.

ACTION DES PGs SUR L'UTERUS VIDE

Les contractions de l'utérus, mesurées sur des fragments de myomètre "in vitro", en présence de PGs, sont inhibées dans leur amplitude et leur fréquence, avec toutes les PGs mais surtout E (sauf à petites doses) et augmentées par les PG $F_2 \alpha$ [(5) (6) (7)].

ACTION DES PGs SUR L'UTERUS GRAVIDE

Toutes les PGs contractent le muscle utérin en cours de gestation. Les PGs constituent donc un ocytocique puissant et naturel à tous les stades de la gestation et non pas seulement à terme, comme l'ocytocine. Du point de vue physiologique, il apparaît vraisemblable que les PGs interviennent dans le déclenchement du "travail", en effet on note une augmentation de la concentration de PG $F_2 \alpha$ dans les cotylédons maternels et dans le myomètre, pendant les vingt quatre heures qui précèdent l'accouchement chez la brebis (27).

ACTION DES PGs SUR LES HORMONES OVARIENNES

L'injection de PG $F_2 \alpha$ à une vache, à la phase lutéale du cycle oestral, s'accompagne d'une chute rapide du taux de pro-

gestérone plasmatique. Dans les 2 - 4 jours qui suivent l'injection, on observe un pic de LH (Luteinizing Hormon)^(*) témoin déclenchant l'ovulation. Au cours de ces mêmes 2 - 4 jours, on observe un accroissement des œstrogènes qui induisent, entre autres, les manifestations extérieures de chaleurs. L'injection de PG F_{2α} à une vache en phase folliculaire n'est par contre suivie d'aucun effet (Tableau I).

TABLEAU I : EVOLUTION DU TAUX DE
PROGESTERONE APRES INJECTION
DE PG F_{2α}

	t ₀	24 h	48 h
PROGESTERONE en ng/ml	15,39 ± 1,62	11,79 ± 0,78	10,46 ± 0,20

21 génisses limousines entre le 5^e et le 17^e jour de leur cycle reçoivent 1 - 2 mg de PG F_{2α} dans le cervix ou dans l'utérus. (F. DELETANG et M. THIBIER, 1973).

PROSTAGLANDINES ET OVULATION

- L'ovulation comporte 3 processus successifs :
- La maturation de l'ovule
 - La ponte ovulaire consécutive à une décharge massive et brève de L.H.
 - Enfin, la constitution du C.J.

(*) LH : Lutropine selon une recommandation de la Commission Internationale de la nomenclature biochimique (1974).

Les PGs affectent essentiellement la ponte ovulaire ; en effet, l'inhibition de la synthèse des PGs par l'aspirine ou l'indométacine, provoque un blocage de l'ovulation chez les animaux traités par ces produits; cet effet est réversible par administration de PGs; il ne l'est pas par injection de LH ou de LH - RF, ce qui constitue un argument important en faveur d'un impact des PGs au niveau de l'ovaire lui-même, plutôt qu'au niveau de la libération de LH par le système hypothalamo - hypophysaire.

PROSTAGLANDINES ET LUTEOLYSE

Le maintien du corps jaune est sous la dépendance de facteurs lutéotropes hypophysaires, essentiellement la LH. A la fin du cycle, en l'absence de fécondation, ce corps jaune involue; ce qui constitue la lutéolyse.

a) Rôle de l'utérus non gravide sur le corps jaune

Le rôle de l'utérus dans la régression du corps jaune est connu depuis longtemps; en effet, en 1923, LOEB montra que l'ablation de l'utérus chez le cabaye entraînait un prolongement du cycle. Cet effet a été confirmé chez de nombreuses espèces animales domestiques (vache, brebis, truie, jument) et de laboratoire (ratte, lapine).

Chez la vache, l'hystérectomie totale entraîne l'absence d'oestrus et la persistance lutéale durant plus de 270 jours: Le maintien en place du col et du corps utérin suffit pour permettre la régression lutéale cyclique normale (2)

Il semble logique de penser que l'utérus secrète une substance à action lutéolytique.

a) Synthèse de la PGF₂α par l'utérus

Par la méthode de perfusion "in vitro", WILKS et ses collaborateurs (39) ont montré que les tissus ovariens et utérins de la lapine et de la femelle singe sont capables de synthétiser la PGF₂α. Les concentrations tissulaires en PGF₂α apparaissant dans le milieu correspondent bien à une synthèse et non à un épaissement des réserves.

a) Transport de la PGF₂α de l'utérus à l'ovaire

La PGF₂α synthétisée par l'utérus semble être acheminée vers l'artère ovarienne et l'ovaire, par la veine ovarienne; le transfert entre ces deux vaisseaux est réalisé contre le gradient de pression, mais dans le sens du gradient de concentration; il fut en effet montré chez la chèvre (Mc. CRACKEN et al. ; 1971 et 1972) que l'injection de PGF₂α dans la veine utérine ou dans l'artère ovarienne, de même que l'infusion de sang veineux utérin d'une brebis "donneuse" (au jour 15 de son cycle) dans l'artère ovarienne d'une brebis "receveuse", pouvait entraîner la lutéolyse; alors que la ligature de la veine utérine ou la séparation de celle-ci de l'artère ovarienne, entraînent la persistance du corps jaune.

Chez la vache, le passage de la PGF₂α administrée par voie utérine dans l'artère ovarienne a été démontré par NIXON et HANSEL (1974). Des preuves anatomiques de ce transfert ont été apportées par FINSLEY et al. (1973) qui a remarqué une sinuosité extrême de l'artère ovarienne autour de la veine utérine, augmentant la surface d'échange, et un amincissement localisé des parois veineuses; quelques anastomoses artério-veineuses sont visibles au niveau des zones d'apposition.

Cependant, ce transport local n'est pas unanimement confirmé. COUDERT et ses Collaborateurs montrent que l'injection de PGF_2 et tritiée, chez la brebis, n'est pas suivie par un transfert de la radioactivité dans l'artère ovarienne (10) et ils ne retrouvent pas, à la dissection, de communications artério-veineuses (9).

Le transport par la voie lymphatique reste possible, par le réseau de vaisseaux lymphatiques partant du corps utérin et passant à proximité du hile de l'ovaire décrit par MORRISS et Coll. (30).

a) Mécanismes de la lutéolyse

- Action sur la circulation sanguine

Cette "théorie vasculaire" de la lutéolyse fut proposée par PHARRIS en 1970; elle met en cause l'effet vaso-constricteur de la $\text{PGF}_2\alpha$ générateur d'ischémie lutéale.

BAIRD (1974) a montré que ni la variation du débit sanguin global, ni celle du débit capillaire au niveau du corps jaune, ne peut expliquer l'effet lutéolytique spectaculaire de $\text{PGF}_2\alpha$, d'autant plus que celle-ci pouvait être synthétisée par le corps jaune lui-même.

- Action sur les cellules lutéales

Selon BEHRMAN et al. (1975) la $\text{PGF}_2\alpha$ semble jouer au niveau des cellules lutéales, un rôle antagoniste des hormones gonadotropes neutralisant leur effet lutéotrope.

. Action sur les cellules lutéales empêchant la synthèse des précurseurs de la progestérone (BEHRMANN).

- . Action sur la membrane de la cellule lutéale par un effet anti LH, en bloquant les récepteurs de L H (BERGMANN).
- . Ou bien encore en inhibant les enzymes intermédiaires entre LH et la sécrétion de progestérons par la cellule lutéale (5).

PHYSIOLOGIE

DE LA

REPRODUCTION

CHEZ LA

VACHE

L'activité sexuelle de la vache est caractérisée par la répétition de cycles réguliers, d'une durée voisine de 21 jours, mais il existe des variations importantes : 84 p 100 seulement des vaches reviennent en œstrus, entre 18 et 24 jours après l'œstrus précédent (CHUPIN, PETIT et MAULEON, 1971).

Ces cycles sont conditionnés par des décharges hormonales, elles mêmes commandées par un ensemble de neurones situés en avant de l'hypothalamus et que l'on appelle : le centre cyclique.

L'œstrus ou chaleurs est la période du cycle œstral où la femelle accepte le mâle et peut, de ce fait, être fécondée. La durée des chaleurs est en moyenne de 14 à 16 heures, elle peut varier de 2 à 24 heures $\sqrt{(16) ; (17) ; (18) ; (20)}$.

F FONCTIONNEMENT DU CYCLE OESTRAL

Voir figure 4 : Mécanisme hormonal du cycle sexuel de la vache.

figure 5 : Evolution des différentes hormones.

PHASE FOLLICULAIRE

La libération d'une hormone hypophysaire : F S H (follicle-stimulating hormon)^(m) provoque au niveau de l'ovaire, une croissance folliculaire qui, à un certain stade, conduit à une production élevée d'oestrogènes par le follicule en croissance. Ce sont ces hormones qui sont responsables de l'apparition des chaleurs. De même, elles sensibilisent le centre de cyclicité hypothalamique qui entraîne, par l'intermédiaire de facteurs de décharge ou "releasing factors", une sécrétion par l'hypophyse de l'hormone responsable de l'ovulation : L H, et, parallèlement, un ralentissement de la sécrétion de F S H donc de la synthèse des oestrogènes.

PHASE LUTEALE

Après l'ovulation, le follicule se transforme en corps jaune et sécrète progressivement une hormone : la progestérone ; cette hormone agit alors, entre autres, sur le complexe hypothalamo-hypophysaire : cette action se traduit par une inhibition partielle des décharges hormonales hypophysaires, notamment par une inhibition de la décharge de l'hormone ovulante : L H.

(m) F S H : Follitropine selon une recommandation de la Commission Internationale de la nomenclature biochimique (1974).

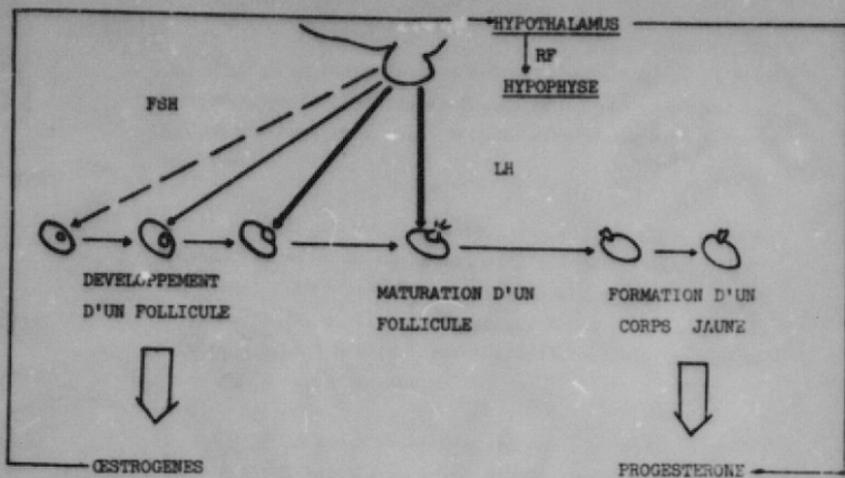


Fig. 4 : Mécanisme hormonal du cycle sexuel de la vache

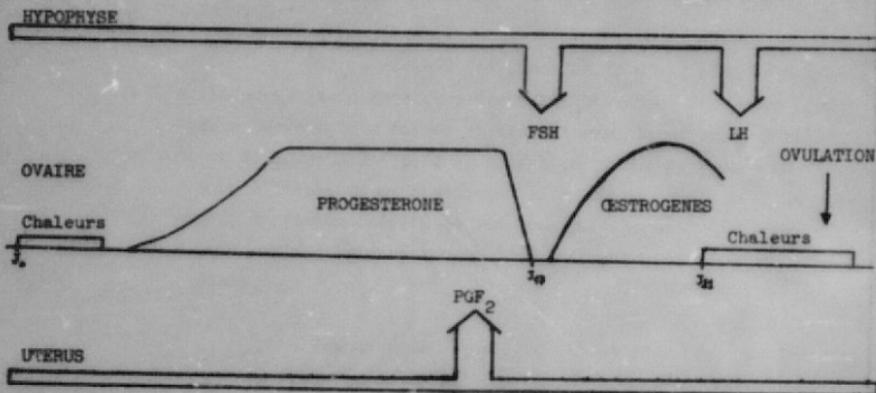


Fig. 5 : Evolution des différentes hormones au cours du cycle chez la vache

Le corps jaune sécrète la progestérone pendant presque toute la durée du cycle, du 4^e au 18^e jour, suspendant ainsi toute maturation folliculaire et empêchant toute ovulation.

Si pendant la phase lutéale, il n'y a pas eu fécondation et début de nidation, l'endomètre va sécréter une lutéolysine : la PGF₂ qui provoque une régression rapide du corps jaune, le taux de progestérone plasmatique décroît en quelques heures, levant ainsi l'inhibition hypophysaire due à cette hormone.

Le cycle reprend ainsi, par une nouvelle libération de F S H par l'hypophyse, ce qui permet la croissance folliculaire aboutissant à l'oestrus et à l'ovulation.

GESTATION

Si la vache a été fécondée, il n'y a plus lutéolyse et le corps jaune demeure présent sur l'ovaire. Plusieurs hypothèses peuvent être émises et tentent d'expliquer cette persistance du corps jaune pendant la gestation qui peut être due :

- soit à l'absence de production de PGF₂ au niveau de l'utérus.
- soit à l'impossibilité de son transport jusqu'à l'ovaire.
- soit enfin à l'installation d'un état réfractaire du corps jaune.

Peu de travaux ont, jusqu'à ce jour, tenté de trancher entre ces trois hypothèses.

Selon FINFLAY et al. (1973), la PGF₂ peut encore être libérée par l'utérus à des doses suffisantes pour entraîner

Le corps jaune sécrète la progestérone pendant presque toute la durée du cycle, du 4^e au 18^e jour, suspendant ainsi toute maturation folliculaire et empêchant toute ovulation.

Si pendant la phase lutéale, il n'y a pas eu fécondation et début de nidation, l'endomètre va sécréter une lutéolysine : la PGF_2 qui provoque une régression rapide du corps jaune, le taux de progestérone plasmatique décroît en quelques heures, levant ainsi l'inhibition hypophysaire due à cette hormone.

Le cycle reprend ainsi, par une nouvelle libération de F S H par l'hypophyse, ce qui permet la croissance folliculaire aboutissant à l'oestrus et à l'ovulation.

GESTATION

Si la vache a été fécondée, il n'y a plus lutéolyse et le corps jaune demeure présent sur l'ovaire. Plusieurs hypothèses peuvent être émises et tentent d'expliquer cette persistance du corps jaune pendant la gestation qui peut être due :

- soit à l'absence de production de PGF_2 au niveau de l'utérus.
- soit à l'impossibilité de son transport jusqu'à l'ovaire.
- soit enfin à l'installation d'un état réfractaire du corps jaune.

Peu de travaux ont, jusqu'à ce jour, tenté de trancher entre ces trois hypothèses.

Selon FINFLAY et al. (1973), la PGF_2 peut encore être libérée par l'utérus à des doses suffisantes pour entraîner

la lutéolyse : la première hypothèse pourrait être écartée.

FORSYTH, (1973) a mis en évidence des substances issues du placenta et douées d'activité lutéotrope et lactogénique.

REPRISE DE L'ACTIVITE SEXUELLE APRES LE PART

Après la gestation, qui dure en moyenne 285 jours, (37) l'ovaire reprend presque immédiatement son activité. Dès le 7^e jour, selon WAGNER et HANSEL (1967), le reliquat du corps jaune de gestation a presque totalement régressé, son activité sécrétrice diminue et la croissance folliculaire reprend.

MORROW et al., ont montré l'existence d'une ovulation très précoce au 15^e jour ($\pm 3,9$). Cependant, sans 80 p. 100 des cas, celle-ci est silencieuse: non accompagnée d'œstrus. Cette proportion de chaleurs silencieuses s'abaisse à 55 p. 100, au cours du cycle suivant.

MISE AU **F**OINT

BIBLIOGRAPHIQUE

DES **T**RAVAUX **C**ONCERNANT

L'**U**TILISATION

DES **F**ROSTAGLANDINES

CHEZ LES **E**OVINS

II INTRODUCTION

L'utilisation des PGs, corrélativement à leurs effets biologiques, intéresse surtout la reproduction. Les PGs utilisées appartiennent au groupe des $PGF_2\alpha$ ou de leurs analogues de synthèse, préférés en raison de leur activité plus spécifique, de leur action à plus faible dose, de leur prix de revient moins élevé que la $PGF_2\alpha$ naturelle et du fait que certains effets secondaires semblent diminués. (Tableau II)

TABLEAU II : PUISSANCE RELATIVE DES ANALOGUES STRUCTURAUX

POUR UNE MEME DOSE

	LUTEOLYSE Effet recherché	ACTION SUR LES MUSCLES LISSES Effet secondaire
$PGF_2\alpha$ naturelle	1	1
ICI80996 CLOPROSTENOL	200	1

D'après P.W. LOCKWOOD

Nous distinguerons 2 grands types d'utilisation : d'une part, à des fins thérapeutiques et, d'autre part, dans un but zootechnique, pour la maîtrise et le contrôle du cycle sexuel et de la gestation.

(L) UTILISATION THERAPEUTIQUES DES

PROSTAGLANDINES

INFERTILITE

Certaines femelles bovines, surtout bonnes laitières, au maximum de leur production et souvent pendant l'hiver, cessent d'avoir une activité cyclique normale. Si un corps jaune ou un kyste lutéinique est détecté par exploration rectale, le traitement aux PGs est alors indiqué; les résultats obtenus par différents auteurs sont consignés sur le tableau III.

Les caractéristiques des œstrus induits par lyse du corps jaune sont identiques à celles d'un œstrus non provoqué.

L'insémination après la reprise du cycle peut-être, soit naturelle soit artificielle, après l'apparition des chaleurs induites ou systématiquement, à la 72^e et à la 96^e heure qui suit le traitement (31).

La fertilité des animaux traités, lors des essais expérimentaux et cliniques entrepris, est identique à celle des témoins.

(Tableau IV: Fertilité des œstrus induits par lutéolyse.)

TABLEAU III : CAS D'INFERTILITE CHEZ LES BOVINS

INDICATIONS	AUTEUR	NOMBRE D'ANIMAUX TRAITES	ANIMAUX OBSERVES EN CHALEURS (p. 100)
Oestrus inapparent avec présence de corps jaune	JACKSON et COOPER 1976	232	89
Diagnostic de gestation négatif avec présence de corps jaune	EDDY ; 1977	129	69
Kystes ovariens et absence de chaleurs	EDDY ; 1977	124	64,5
	JACKSON et COOPER 1977	91	85
	EDDY ; 1977	16	81

D'après J.P. MIALOT

TABEAU IV : FERTILITE DES OESTROES INDUITS PAR LUTÉALYSE

FERTILITE	POP 2 α ENTRE j5 et j17 DU CYCLE	TEMOINS	AUTEURS
EXPLORATION RECTALE A 2 MOIS	44 % (89)	54 % (121)	HAUSEL 1973
EXPLORATION RECTALE A 2 MOIS	52 % (69)	53 % (122)	LAIBERDALE 1974
NON RETOUR 60J.	70,5 % (34)	64,7 % (51)	DELETANG 1974
NON RETOUR 60 J.	84,6 %	92,3 %	TURMAN 1975

Les chiffres entre parenthèse indiquent l'effectif. D'après F. DELETANG.

PYOMETRE ET ENDOMETRITE CHRONIQUE PURULENTE

Une infection post-partum non traitée ou inefficacement traitée aboutit à l'accumulation de pus dans l'utérus.

L'infection bloque la sécrétion naturelle de lutéolysine par l'utérus. Un corps jaune se développe et va maintenir l'utérus sous une influence progestéronique et inhiber les résistances naturelles qui sont naturellement mobilisées lors de l'œstrus.

La méthode thérapeutique de choix a été l'évacuation du corps jaune, mais cette méthode a été abandonnée en raison

- du développement de l'utérus qui entraîne les ovaires loin en avant dans la cavité abdominale, rendant l'intervention difficile,
- du risque d'hémorragie, d'adhérences avec le pavillon et d'obstruction des trompes.

La PGF₂ débloque la situation, en induisant un œstrus naturel qui permet la vidange du contenu utérin et la mobilisation des défenses naturelles contre l'infection.

TABEAU V : RÉPONSE AU TRAITEMENT DU PYOMETRE PAR LE CLOPROSTENOL

	NOMBRE D'ANIMAUX TRAITÉS	NOMBRE DE RÉPONSES AU TRAITEMENT	P. 100 DE SUCCÈS
TOTAL EUROPE	204	180	88,2
FRANCE	71	58	81,7

D'après M.J. COOPER - P.S. JACKSON - J.A. NORMAN.

TABEAU 5 : Réponse au traitement par le cloprosténol de Pyomètres.

MOMIFICATION

Si un fœtus meurt pendant le premier tiers de la gestation, il peut dégénérer et se déshydrater; l'utérus s'accroche à la momie. Le fœtus momifié restera dans l'utérus aussi longtemps que le corps jaune restera fonctionnel.

La $PGF_{2\alpha}$ provoque la lutéolyse, mais l'expulsion est souvent difficile en raison de l'inertie utérine, de l'insuffisance ou de l'absence d'eaux fœtales et de la rigidité du fœtus. Utilisant des doses de 500 µg d'ICI 80.996, différents auteurs signalent de bons résultats [(22) ; (24) ; (38)].

Il est souvent nécessaire d'extraire le fœtus du vagin manuellement.

(1) UTILISATIONS ZOOTECHNIQUES

Interruption d'une gestation normale non souhaitée

La saillie accidentelle de très jeunes génisses risque d'affecter la croissance de l'animal et d'être responsable de dystocies pouvant hypothéquer la vie de la génisse, de son produit, ou son avenir de reproductrice.

La $PGF_{2\alpha}$ peut, dans ces cas, interrompre la gestation en provoquant une lyse du corps jaune, mais bien que celui-ci semble nécessaire pendant toute la gestation, l'effet abortif, ne se manifeste pas toujours au delà du milieu de la gestation, ainsi que le montrent les résultats obtenus par JACKSON et COOPER (Tableau V).



SUITE EN

F

2



MICROFICHE N°

03547

République Tunisienne

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

CENTRE NATIONAL DE

DOCUMENTATION AGRICOLE

TUNIS

الجمهورية التونسية
وزارة الزراعة

المركز القومي
للتوثيق الفلاحي
تونس

F 2

TABLEAU VI : ACTION ABORTIVE DE L'ICI 80.996 EN FONCTION
DU STADE DE LA GESTATION CHEZ LES BOVINS

STADE DE LA GESTATION (Jours)	NOMBRE D'ANIMAUX TRAITES	AVORTEMENT AVANT 7 Jours (p. 100)	AVORTEMENT ESPE 7 et 14 Jours (p. 100)	AVORTEMENT ULTERIEUR (p. 100)	ECHIC (p. 100)
50	17	100	0	0	0
50 - 100	27	48	52	0	0
150 - 180	5	20	0	80 (w)	0
180 - 200	7	26,5	0	43 (w)	26,5 (w)

(w) Animaux ayant reçu plusieurs doses d'ICI 80.996.

D'après JACKSON et COOPER

Induction de la parturition

Cette induction est utilisée :

- Pour abrégier la durée effective de la gestation chez les vaches ayant l'habitude d'accoucher de très gros produits, ainsi que chez celles, saillies ou inséminées avec la semence de taureaux connus pour donner de très gros veaux.

- Pour mettre fin à une gestation prolongée au-delà du 290^e jour, ca., à partir de cette date, le produit meurt et se momifie.

- Pour interrompre la gestation de vaches atteintes de processus pathologiques graves : paraplégie ante-partum, réticulo-péritonite traumatique, hydropisie des enveloppes fœtales ...

L'induction de la parturition met à profit l'action lutéolytique et le pouvoir ocytotique de $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Après le 260^e jour de gestation, une injection de 15 à 30 mg de $\text{PGF}_{2\alpha}$ par la voie S C ou I M, déclenche le vêlage dans un délai de 2 à 3 jours en moyenne (35).

Ce délai est plus court chez les génisses (23). L'intervalle vêlage-fécondation semble plus court lors d'utilisation de $\text{PGF}_{2\alpha}$ que lors d'utilisation de corticoïdes (23).

Les accouchements provoqués s'accompagnent fréquemment de rétentions placentaires [(35) ; (23) ; (19)], d'un faible développement de la mamelle à la parturition (19), et d'une augmentation de la fréquence des présentations anormales (19).

Maîtrise du cycle sexuel

La maîtrise du cycle sexuel

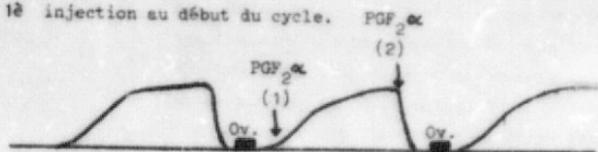
- permet d'éviter l'observation fréquente des animaux pour la détection des chaleurs
- permet la mise à la reproduction de génisses de 2 ans, sans avoir à surveiller leurs premières chaleurs.
- rend possible l'insémination d'un plus grand nombre d'animaux à la fois, ce qui permet de mieux planifier le travail de l'inséminateur et de l'éleveur et, surtout, de choisir la période des mises-bas, en fonction de certaines conditions, comme le climat et les ressources fourragères de l'exploitation.

Le principe de l'utilisation de la $PGF_{2\alpha}$ repose sur la lutéolyse qui n'est possible que sur un corps jaune formé et fonctionnel, donc, seulement entre le 5^e et le 17^e jour du cycle.

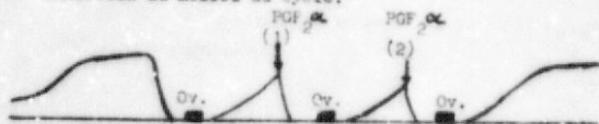
Si l'on détecte un corps jaune et si ce dernier est en activité, une seule injection de $PGF_{2\alpha}$ suffit pour entraîner la lutéolyse, mais la détection du corps jaune représente une contrainte supplémentaire. Afin de synchroniser un lot d'animaux sans se préoccuper du stade du cycle auquel chacun d'entre eux se trouve, il faut faire 2 injections à 10 - 12 jours d'intervalle [(31) (32)] (Voir figure 6: Mode d'action des prostaglandines)

- Si la 1^{ère} injection est faite au début du cycle, elle reste sans effet, le corps jaune évolue normalement, la 2^e injection 10 - 12 jours plus tard provoque une régression du corps jaune et une nouvelle ovulation.

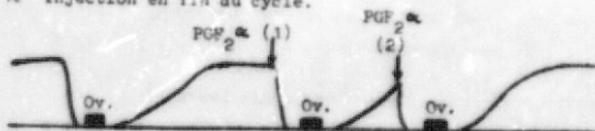
- 10 injection au début du cycle.



- 10 injection au milieu du cycle.



- 10 injection en fin du cycle.



D'après D. CHUPIN et D. AGUIF.

Fig. 6 : Mode d'action des prostaglandines.

- Si la 1ère injection est faite au milieu du cycle, elle provoque une régression rapide du corps jaune; les chaleurs apparaissent 3 - 4 jours plus tard, suivies d'une ovulation et un nouveau corps jaune se développe; la 2è injection, 10 - 12 jours plus tard, provoque une régression du corps jaune et l'apparition de nouvelles chaleurs, à nouveau suivies d'ovulation.
- Si la 1ère injection est faite en fin de cycle, elle reste sans effet; l'ovulation se fait normalement, un corps jaune se développe, il est détruit par la 2è injection, à nouveau chaleurs et ovulation réapparaissent.

Après 2 injections à 10 - 12 jours d'intervalle, le taux de synchronisation signalé par WENRICKS et Coll. (19) atteint 90 p. 100 chez les génisses et 50 p. 100 chez les vaches, 70 jours après le part. ROCHE en 1976 (31) a également obtenu un taux de 90 p. 100 chez les vaches laitières.

L'oestrus est déclenché, dans 90 p. 100 des cas, entre les 2è et 4è jours après la dernière injection [(24) ; (32)].

L'insémination artificielle peut-être effectuée sans détection de l'oestrus, 72 et 96 h après le traitement (32).

Le taux de conception, au cours de l'oestrus induit, est alors le même que celui observé dans les lots non traités, dans différentes expériences [(24) ; (31) ; (32)]

TRAVAUX

.....

PERSONNELS

.....

1 - PRODUIT UTILISE

a - L'ESTRUMATE (N.D.)

L'estrumate est un analogue synthétique de la $PGF_{2\alpha}$

b - STRUCTURE DEVELOPEE (Fig. 7)

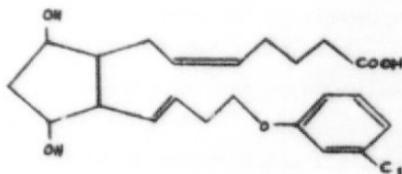


Fig. 7 : Structure développée de l'Estrumate

c - COMPOSITION

La solution aqueuse incolore contient 265 $\mu\text{g/ml}$ de Cloprostenol sodique équivalent de 250 $\mu\text{g/ml}$ de Cloprostenol.

d - DOSE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Une injection IM de 2 ml (500 μg de Cloprostenol) suffit pour provoquer la lyse d'un corps jaune formé et fonctionnel

e - TOXICITE

L'injection de 5 à 10 fois la dose thérapeutique de $PGF_{2\alpha}$ permet d'observer une élévation temporaire de la température rectale et un léger ptyalisme, chez quelques sujets (33).

L'injection de 100 mg de Cloprosténol (200 fois la dose thérapeutique), par la voie IM, permet d'observer une diarrhée transitoire.

f - CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de l'Estrumate est contre-indiqué dans les cas suivants :

- animaux présentant des affections aiguës ou subaiguës du tractus gastro-intestinal.
- animaux présentant des affections respiratoires aiguës ou chroniques.
- femelles gestantes dont l'avortement n'est pas souhaité.

g - PRECAUTIONS D'EMPLOI

L'estrumate peut-être absorbé à travers la peau; en cas de contact avec celle-ci, il est conseillé d'effectuer rapidement un lavage à l'eau.

La manipulation du produit est déconseillée pour les femmes enceintes : risque d'avortement, et pour les asthmatiques : risque de crises d'asthme par broncho-spasmes.

En cas de troubles respiratoires, à la suite d'une injection accidentelle, il faut administrer un broncho-dilatateur tel que l'isoprenaline ou le salbutamol.

Le lait des vaches traitées n'est pas dangereux, même chez la femme enceinte; en effet, ces substances sont surtout éliminées par les fécès et par les urines, très peu par la mamelle : 0,5 p. 100 au cours des 4 heures suivant leur administration (34).

Le délai préconisé entre l'injection et l'abattage pour la consommation humaine n'est que de 24 heures.

2 - CADRE DE L'EXPERIMENTATION

L'expérimentation de l'Estrumate a été menée dans une ferme de l'Office des Terres Domaniales (O.T.D.), située à TEBOURBA, à environ 40 kms au Nord-Ouest de TUNIS.

On comptait, au moment de l'expérimentation, près de 900 têtes de bétail-dont 600 vaches laitières- réparties dans trois étables.

La détection des chaleurs est facilitée par l'utilisation de taureaux vasectomisés.

Les inséminations sont faites par un inséminateur habitant la ferme.

L'hygiène est médiocre et les métrites sont très fréquentes.

3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

L'Estrumate n'est indiqué qu'après détection d'un corps jaune sur l'un des ovaires par exploration rectale.

L'injection n'est répétée, 11 jours plus tard, que si la vache traitée n'a pas présenté de chaleurs durant cette période; cet intervalle n'a pas été toujours respecté.

Les vaches traitées étaient groupées en 4 catégories :

Catégorie 1 : Vaches non vues en chaleur ou non inséminées dans les 60 jours suivant le vêlage.

Le délai préconisé entre l'injection et l'abattage pour la consommation humaine n'est que de 24 heures.

2 - CADRE DE L'EXPERIMENTATION

L'expérimentation de l'Estrumate a été menée dans une ferme de l'Office des Terres Domaniales (O.T.D.), située à TEBOURBA, à environ 40 kms au Nord-Ouest de TUNIS.

On comptait, au moment de l'expérimentation, près de 900 têtes de bétail-dont 600 vaches laitières- réparties dans trois étables.

La détection des chaleurs est facilitée par l'utilisation de taureaux vasectomisés.

Les inséminations sont faites par un inséminateur habitant la ferme.

L'hygiène est médiocre et les métrites sont très fréquentes.

3 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

L'Estrumate n'est indiqué qu'après détection d'un corps jaune sur l'un des ovaires par exploration rectale.

L'injection n'est répétée, 11 jours plus tard, que si la vache traitée n'a pas présenté de chaleurs durant cette période; cet intervalle n'a pas été toujours respecté.

Les vaches traitées étaient groupées en 4 catégories :

Catégorie 1 : Vaches non vues en chaleurs ou non inséminées dans les 60 jours suivant le vêlage.

Catégorie 2 : Vaches trouvées vides au diagnostic de gestation par exploration rectale entre 35 et 45 jours après la dernière insémination.

Catégorie 3 : Vaches inséminées au moins 3 fois de suite sans qu'elles aient "retenu".
L'Estrumate peut, en induisant une nouvelle chaleur, pallier une perte de temps due à une insémination mal réussie ou à une insémination sur fausses chaleurs.

Catégorie 4 : Vaches atteintes d'endométrite ou de kystes lutéiniques ou chez lesquelles on veut provoquer un avortement.

4 - RESULTATS

voir Tableau 7 - Résultats obtenus avec l'Estrumate.

Tableau 8 - Récapitulation des résultats.

Catégorie 1 :

- 44 vaches sont traitées et 59 injections sont faites; sur les 44 vaches, 29, c'est à dire 65,9 p. 100 sont pleines.
- 18 vaches ont "retenu" à la suite de la 1ère chaleur suivant l'injection de l'Estrumate dont :
 - . 13 après une injection
 - . 2 après deux injections
 - . 3 après trois injections.
- 11 vaches ont "retenu" à la suite de la 2è ou 3è chaleur suivant l'injection de l'Estrumate dont :

TABLEAU VII

RESULTATS OBTENUS AVEC L'ESTRUMATE ("E")

	CATE- GORIE	CATE- GORIE	CATE- GORIE	CATEGORIE 4	
	1	2	3	MYXOME	KYSTE
NOMBRE DE VACHES	44	44	44	14	5
<u>UNE INJECTION :</u>					
- Pleines après 1ère chaleur	13	13	2	4	-
- Pleines après 2è & 3è chaleur	8	11	1		2
- Gestation sûre à "E"	3	3			-
- Répondent à 1'"E" mais restent vides.	5	7			-
- Pas de réponse à 1'"E"	15	10	1	6	1
<u>DEUX INJECTIONS</u>					
- Nombre de vaches (m)	10	9	-	4	2
- Pleines après 1ère chaleur	2	5	-	1	-
- Pleines après 2è & 3è chaleur	3	-	-	-	-
- Vides.injections non répétées	1	4	-	2	2
<u>TROIS INJECTIONS</u>					
- Nombre de vaches	4	-	-	1	-
- Pleines après 1ère chaleur	3	-	-	1	-
<u>QUATRE INJECTIONS</u>					
- Nombre de vaches	1	-	-	-	-
- Nombre de vaches vides	1	-	-	-	-

(m) Les vaches qui ne répondent pas à l'injection d'Estrumate, ne reçoivent pas toutes une deuxième injection.

TABLEAU VIII : RECAPITULATION DES RESULTATS

	CATEGORIE		CATEGORIE 3	CATEGORIE 4	
	1	2		METRIE	KISTE
- Nombre de vaches traitées	44	44	4	14	5
- Nombre de vaches gestantes après traitement avec 1 ^{mg}	29	29	3	6	2
- p. 100 de gestantes	65,9	65,9	75	43	40
- Nombre total d'injections	59	53	4	19	7

- . 8 après une injection
- . 3 après deux injections
- Sur les 10 vaches qui ont reçu 2 injections :
 - . Deux ont retenu à la suite de la 1ère chaleur suivant la 2è injection
 - . Trois ont retenu à la suite de la 2è ou 3è chaleur suivant la 2è injection
- 4 vaches ont reçu 3 injections; cette troisième injection est due au fait que les chaleurs ne se sont pas manifestées ou plus probablement que ces chaleurs n'ont pas été détectées ; 3 de ces vaches ont retenu à la 1ère chaleur suivant la 3è injection.
- La vache qui n'a pas répondu a reçu une injection 11 jours plus tard mais sans succès.

Catégorie 2 :

- 44 vaches sont traitées et 53 injections sont faites sur les 44 vaches, 29, c'est à dire 65,9 p. 100 sont pleines.
- 16 vaches ont retenu à la suite de la 1ère chaleur suivant l'injection de l'Estrumate dont
 - . 13 après une injection
 - . 5 après deux injections.
- 11 vaches deviennent cycliques et ont retenu à la suite de la 2è ou 3è chaleur suivant l'injection de l'Estrumate.
- 9 vaches ont reçu une 2è injection, 5 d'entre-elles sont pleines.

Catégorie 3 :

- Sur les 4 vaches traitées, 3 sont pleines dont
 - . 2 à la suite de la 1ère chaleur induite
 - . 1 à la suite de la 3^è chaleur induite.
- 1 reste vide.

Catégorie 4 :

- 14 vaches atteintes, soit d'endométrite grave, soit de pyométre, sont traitées et ont reçu au total, 19 injections.
 - . 6 vaches soit 43 p. 100 sont pleines
 - . 8 vaches restent vides.
- 5 vaches porteuses de kystes ovariens sont traitées et ont reçu, au total, 7 injections - 2 vaches - soit 40 p. 100 - sont pleines, ce chiffre n'est pas significatif vu la taille de l'échantillon.
 - . 3 vaches sont restées vides.
 - . 1 vache portant un fœtus momifié a avorté.

CONCLUSION

Les résultats obtenus auraient été plus facilement interprétables si nous avions pu constituer un lot témoin.

La fertilité des œstrus induits par la POF₂ sous sa forme Cloprostenol sodique corrobore, surtout pour les 3 premières catégories, les résultats obtenus par d'autres auteurs (Tableau IV).

Pour les endométrites, le pourcentage de succès est beaucoup plus faible que celui obtenu par d'autres auteurs (Tableau V) ; ceci est en rapport avec les très mauvaises conditions d'hygiène existant dans la ferme de TEBOURBA pendant l'expérimentation ; on ne peut donc faire la différence entre la part due au médi-

ment et la part due au défaut d'hygiène dans cet échec.

Pour les kystes lutéiniques, le diagnostic est fait par exploration rectale et non par dosage hormonal, ce qui peut fausser les résultats.

C O N C L U S I O N

G E N E R A L E

Au cours de ces dernières années, la $PGF_2\alpha$ et ses analogues de synthèse ont été largement utilisés en thérapeutique et dans la maîtrise de la reproduction chez les femelles bovines.

Nous avons voulu, par notre travail, montrer les résultats obtenus avec un analogue de synthèse de la $PGF_2\alpha$; ces résultats se sont avérés encourageants, surtout du fait que l'expérimentation a été menée dans des conditions normales d'exploitation du troupeau : les animaux traités n'ont pas été suivis de façon particulière.

La $PGF_2\alpha$ et ses analogues de synthèse ont une action précise; aussi devons-nous respecter scrupuleusement leurs indications, en particulier leur utilisation thérapeutique qui ne se conçoit qu'après l'établissement d'un diagnostic précis et cela d'autant plus que leur prix de revient est très élevé en Tunisie.

Tous les effets des prostaglandines ne sont pas encore bien connus en pathologie de la reproduction ce qui laisse la porte ouverte à de très nombreuses recherches.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ANDRE (F.)
Les prostaglandines. Rev. Med. Vet.
1974 , 150 , (1) , 11 - 15.
- 2 - ANDERSON (L.L.) , NEAL (F.C.) et MELAMPY (R.M.)
Hysterectomy and ovarian function in beef heifers.
Am.J.Vet.Res. , 1962, 23 , 794.
- 3 - BERTHELON (M.) et RAMPIN (D.)
Essai d'une PG synthétique chez la jument.
Rev. Med. Vet. , 1975 , 126 , (2) , 223 - 247.
- 4 - BERTRAND (M.) et GROSOMOND (G.)
Les prostaglandines. Rev. Méd. Vét. 1973 , 124 , (5) , 621 - 634.
- 5 - CHARBONNEL (B.)
Les prostaglandines. Le Concours Médical , 1974
Supp. N° 20 , 3 - 46.
- 6 - CHARBONNEL (B.)
Prostaglandines et reproduction. Sem. Hop. 1975 , 51 , (46)
2793 - 2804.
- 7 - CHARBONNEL (B.) , RENAUD (M.) et LECOMTE (P.)
Les prostaglandines, structure, métabolisme, signification
physiologique en endocrinologie de la reproduction. Utilisation
thérapeutique en obstétrique. Rev. Franç. Gynec. , 1977 , 72 ,
(3) , 205 - 216.
- 8 - CLARIE (P.P.H.)
Contribution à l'étude de la PGF₂ chez la vache, application
à la synchronisation des chaleurs. Thèse Doct.Vet. Toulouse, 1975.
- 9 - COUDERT (S.P.) , PHILLIPS (G.D.) , FAIMAN (C.)
A Study of the utero ovarian circulation in sheep with reference
to local transfer between venous and arterial blood. J. Reprod.
Fert. , 1974 , 36 , 319 - 331.
- 10 - COUDERT (S.P.) , PHILLIPS (G.D.) , FAIMAN (C.) , CHERNECKI (W.)
et FAIMER (M.)
Infusions of tritiated PGF₂ into the anterior uterin vein of the
ewe : absence of local venous arterial transfer. J. Reprod. Fert.,
1974 , 36 , 333 - 343.

- 11 - DELETTANG (F.)
Maîtrise des cycles sexuels chez les génisses de race laitière. Bull. G.T.V. Mars 1976.
- 12 - DELETTANG (F.)
Maîtrise du moment de mise en reproduction par administration de substances exogènes. M.E.B. - U.N.C.E.I.A.
Conduite du troupeau et reproduction Compte rendu des journées d'information - Paris, Dec. 1974.
- 13 - DERIVAUX (J.)
Prostaglandines et reproduction animale. Le point Vétérinaire. 1974, 1, (5), 11 - 14.
- 14 - DERIVAUX (J.), LECTORS (F.) et BECKERS (J.F.)
Données récentes en gynécologie animale. Ann. Méd. Vét. 1976, 120, 81 - 102.
- 15 - EDDY (R.G.)
Cloprostenol as a treatment for no visible oestrus and cystic ovarian disease in dairy cows. Vet. Rec., 1977, 100, 62 - 65.
- 16 - ESSELMONT (R.J.)
The Veterinary Annual, 15th issue, 1975 (p. 50 - 53) Wright sciencetechnics.
- 17 - ESSELMONT (R.J.)
Vet. Rec. 1976, 99, 472 - 475.
- 18 - FOOTE (R.H.)
J. Dairy Science, 1975, 58, 248 - 256.
- 19 - HENRICKS (D.M.), RAWLINGS (N.C.), ELLCOTT (A.R.)
DICKEY (J.F.) et HILL (J.B.)
Use of prostaglandine in beef heifers; J. Anim. Sci., 1977, 44, 438 - 441.
- 20 - INSKIP (E.K.)
Utilisation des prostaglandines pour contrôler le cycle oestral des animaux domestiques. J. An. Sci., 1973, 36, (6), 1149 - 1157.

- 21 - JACKSON (P.S.) et COOPER (M.J.)
L'emploi du Cloprostenol (ICI 80.996) dans le traitement de l'infertilité des bovins ; IX.C.I.Buiatrie , Paris, 1976 , 903 - 908.
- 22 - JACKSON (P.S.) et COOPER (M.J.)
The use of Cloprostenol for termination of pregnancy and the expulsion of mummified fetus in cattle, Vet. Rec. , 1977 , 100 , 361 - 363.
- 23 - KORDYS (E.) et JOCHLE (W.)
Induced parturition in dairy cattle : a comparison of a corticoid (flumethasone) and a prostaglandin (PGF₂) in different age groups, Theriogenology, 1975 , 3 , 2 , 171 - 178.
- 24 - LAUDERDALE (J.W.) , SEGUIN (B.E.) , STELLEFLUG (J.W.)
CHENAULT (J.B.) , TATCHER (W.W.) , VINCENT (C.W.)
et LOYANCANO (A.F.)
Fertility of cattle following PGF₂ injection ; J. Anim. Sci. , 1974 , 38 , 904 - 907.
- 25 - LEAUVER (J.D.) , GLENCROSS (B.G.) et POPE
Fertilité des génisses frisonnes après la lutéolyse, avec un analogue des PG: IC 80.996. Vet. Rec. 1975 , 383 - 384.
- 26 - LIGGINS (G.C.) et GRIEVES (S.)
Possible role for PGF₂ in parturition in sheep.
Nature, 1971 , 232 , 531 , 629 - 631.
- 27 - MAULON (P.)
Les cycles sexuels in "Maîtrise de la reproduction" I.N.R.A.
I.T.E.B. , U.N.C.E.I.A. 1972.
- 28 - MIALOT (J.P.)
Utilisation des prostaglandines chez les femelles domestiques.
Rec. Méd. Vét. , 1977 , 153 , (9) , 541 - 549.
- 29 - MORRIS (B.) et SAGE (M.B.)
The formation of lymph in the ovary. Proc. Roy. Soc. (B)
1966 , 164 , 591 - 597.
- 30 - ROCHE (J.F.)
Fertility in cows after treatment with a prostaglandin analogue with or without progesterone ; J. Reprod. Fert. , 1976 , 46 , 341 - 345.

- 31 - ROCHE (J.F.)
Synchronization of oestrus and fertility following artificial insemination in heifers given prostaglandin $F_2\alpha$; J. Reprod., 1974, 37, 135 - 138.
- 32 - SORS (H.)
Les prostaglandines. JM de France 1974, 83, 20.
- 33 - TAINTURIER (D.) et ROYAL (L.)
L'accouchement provoqué chez la vache.
Rev. Méd. Vét. 1976, 127, (11), 1495 - 1513.
- 34 - TAINTURIER (D.)
Les prostaglandines en pathologie de la reproduction.
Rev. Méd. Vét., 1977, 128, (6), 749 - 762.
- 35 - THIBIER (M.)
Les prostaglandines. Economie et Médecine Animale, 1976, 17, (3), 117 - 186.
- 36 - THIBIER (M.), CRAPLET (C.) et PAREZ (M.)
Les progestogènes chez la vache. Conséquences thérapeutiques.
Rec. Méd. Vét., 1974, 150, 5.
- 37 - WENKOFF (M.S.) et MANNS (J.G.)
Prostaglandin induced expulsion of bovine foetal mummies;
Can. Vet. J. 1977, 18, 41, 45.
- 38 - WILKS (J.V.), FORBES (K.K.) et NORLAND (J.F.)
Synthesis of prostaglandin F_2 by ovary and uterus.
Symposium: the prostaglandins: clinical applications in human reproduction 1972, 47 - 58.

FIN

74

VUMS