

CONSÉQUENCES OSTÉOPATHIQUES DE L'OVARIECTOMIE DE CONVENANCE CHEZ LA CHATTE

Mémoire

Pour l'obtention du diplôme de l'ESAO en Ostéopathie Animale.

Présenté et soutenu publiquement à Lisieux

Devant l'European School of Animal Osteopathy.

Date de soutenance : 02 / 07 / 2015

Maître de mémoire

GIROUD Jennifer, Ostéopathe DO

Par

GIRARD-THOLOT Mélanie

Née le 13 / 11 / 1985 à Saint-Etienne, France

Membres du jury

M. Jean-Yves GIRARD, Directeur Général de l'ESAO,

Mme Natacha BERTHON, Directrice Administrative de l'ESAO,

M. Jean-Charles GRANGE, Ostéopathe DO,

M. Nicolas GRAINDORGE, Docteur en biologie cellulaire et moléculaire.

CONSÉQUENCES OSTÉOPATHIQUES DE L'OVARIECTOMIE DE CONVENANCE CHEZ LA CHATTE

Mémoire

Pour l'obtention du diplôme de l'ESAO en Ostéopathie Animale.

Présenté et soutenu publiquement à Lisieux

Devant l'European School of Animal Osteopathy.

Date de soutenance : 02 / 07 / 2015

Maître de mémoire

GIROUD Jennifer, Ostéopathe DO

Par

GIRARD-THOLOT Mélanie

Née le 13 / 11 / 1985 à Saint-Etienne, France

Membres du jury

M. Jean-Yves GIRARD, Directeur Général de l'ESAO,

Mme Natacha BERTHON, Directrice Administrative de l'ESAO,

M. Jean-Charles GRANGE, Ostéopathe DO,

M. Nicolas GRAINDORGE, Docteur en biologie cellulaire et moléculaire.

Remerciements

A mon mari,

Pour le soutien, la patience, l'amour et toute l'aide informatique pour la réalisation de ce mémoire. Sans toi, rien ne se faisait.

A mes parents,

Merci à mes parents pour leur soutien pendant ces cinq longues années, je vous aime !

Aux cobayes des manipulations, Honey et Holly

Aux filles de cette super promotion,

Pour leurs gentillesse et leurs fous rires

À Amandine Paquet, ostéopathe animalier,

Qui à titre de consultante m'a aidée et conseillée pendant toute la durée de ce mémoire.

À Jennifer Giroud, ostéopathe DO,

Maitre de ce mémoire, merci...

Aux professeurs de l'ESAO,

Qui m'ont apporté, à travers leur cours, les connaissances nécessaires pour la validation de mon diplôme.

Bibliographie	7
Table des illustrations	9
Table des annexes.....	10
Liste des abréviations	11
Introduction	13
Partie 1 : Rappels anatomiques	14
1. Développement embryonnaire du système uro-génital	15
1.1. L'appareil urinaire	16
1.2. Le système génital	18
2. Anatomie de l'appareil génital	21
2.1. Les ovaires	21
2.2. L'utérus	24
2.3. Le vagin	27
3. Physiologie des ovaires	28
3.1. Fonctionnement du cycle ovarien.....	29
3.2. Vision ostéopathique du fonctionnement hormonal	31
3.2.1. Les œstrogènes	31
3.2.2. Localisations et rôles des récepteurs aux œstrogènes.....	33
3.2.3. La progestérone	39
Partie 2 : Vision ostéopathique de l'ovariectomie	40
1. Définition.....	40
2. Techniques opératoires utilisées pour l'ovariectomie	41
2.1. L'anesthésie.....	42
2.2. Les types opératoires et les installations	44
2.3. Le post-opératoire immédiat	48
2.3.1. Les antibiotiques	49
2.3.2. Les anti-inflammatoires	50
3. Plans musculaires et tissus abordés lors de l'ovariectomie	51
Partie 3 : Ostéopathie	55

1.	Analyse de cas pratiques	56
2.	Conséquences ostéopathiques de l'ovariectomie	57
2.1.	DO fluidiques	58
2.1.1.	DO vasculo-lymphatique	59
2.1.2.	DO hormonales.....	61
2.1.3.	Conséquences sur la circulation du LCR	67
2.2.	DO neurologiques	69
2.3.	DO mécaniques	72
3.	Traitement ostéopathique	76
3.1.	Traitement ostéo articulaire.....	76
3.2.	Traitement viscéral.....	77
3.3.	Traitement crânien	78
	Conclusion	79
	Annexes.....	81

Bibliographie

Ouvrage Papier

- Source n° 5 : BARRAL, Jean-Pierre, CROIBIER Alain. Manipulations vasculaires viscérales. ELSEVIER, 2009. 427 p.
- Source n° 6 : STILL, Andrew Taylor. Philosophie de l'ostéopathie. Edition revue et augmentée. Traduit par TRICOT, Pierre. Titre original : Philosophy of Osteopathy. Sully, 2003. 318 p.
- Source n° 7 : AUQUIER, Olivier. Ostéopathie Principes et applications ostéoarticulaires. ELSEVIER, 2007. 161 p.
- Source n° 9 : Sutherland, William Garner. Textes fondateurs ostéopathie crânienne. Traduit par Henry O. Louwette. Titre original : Osteopathy in the Cranial Field. Sully, 2002. 335 p.
- Source n° 10 : KORR, Irvin M. Bases physiologiques de l'ostéopathie. Deuxième édition juillet 1982. FRISON-ROCHE, 2011. 209 p.
- BARONE, Robert. Anatomie comparée des mammifères domestiques Tome 2 Arthrologie et myologie. Quatrième édition. VIGOT, 2000. 1021 p.
- Source n° 13 : BARONE, Robert. Anatomie comparée des mammifères domestiques Tome 4 Splanchnologie II. Troisième édition. VIGOT, 2001. 895 p.
- BARONE, Robert. Anatomie comparée des mammifères domestiques Tome 6 Neurologie I. VIGOT, 2004. 651 p.
- BARONE, Robert. Anatomie comparée des mammifères domestiques Tome 7 Neurologie II. VIGOT, 2010. 838 p.

Site web

- MEDECINE VETERINAIRE. Médecine vétérinaire. 2009. Disponible sur <http://www.medecine-veterinaire.wikibis.com/>

Page Web

- Source n° 1 : LEMIEUX, Christian. Les œstrogènes, leurs récepteurs et leurs actions. 2005. Disponible sur <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/22502/ch03.html>
- Source n° 2 : VANHOFF, Daniel. Protocoles d'anesthésie. 2012. Disponible sur <http://cliniqueambulatoire.blogspot.fr/>
- Source n° 3 : PIBOT, Pascale. BLOURGE, Vincent. ELLIOTT, Denise. Encyclopédie de la nutrition clinique féline. 2008. Disponible sur http://www.ivis.org/advances/rcfeline_fr/A5213.0110.FR.pdf?LA=3
- Source n° 4 : BEUGIN, Florianne. PLEVEN, Marion. Réalisation d'un support pédagogique pour l'enseignement de la chirurgie à l'ENVT : l'ovariectomie de la chatte la castration du chat. 2013. Disponible sur http://oatao.univ-toulouse.fr/9336/1/Pleven-Beugin_9336.pdf
- Source n° 8 : BOISSELEAU, Amandine. De nouveaux éléments pour comprendre la FTM. 2013. Disponible sur http://revue.osteo4pattes.fr/IMG/pdf/FTM_boisseleau_article.pdf
- Source n° 12 : ENCY EDUCATION. Les ovariectomies. 2001. Disponible sur http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/veto_chirurgie-ovariectomies.ppt
- VAN HOFF, Daniel. Clinique ambulatoire Techniques des stérilisations. 2012. Disponible sur <http://www.vanhoff.be/ulg/slideshow/TECHNIQUEDESSTERILISATIONS2012.pdf>

Thèse

- Source n° 11 : VAN KOTE, François. Contribution à l'étude de l'activité alpha-bloquante de la nicergoline et de l'alfuzosine sur le bas de l'appareil urinaire de l'espèce canine. Soutenue à la faculté de médecine de Créteil, 2001, 142 p. Disponible sur <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=291>

Table des illustrations

Figure n° 1 : Schéma du développement des glandes génitales – première partie. Source n° 13	18
Figure n° 2 : Schéma du développement des glandes génitales - seconde partie. Source n° 13	19
Figure n° 3 : Anatomie de la cavité abdominale, plan profond sans côlon. Source n°4.....	21
Figure n° 4 : Identification des structures anatomiques entourant l’ovaire. Source n° 4.....	22
Figure n° 5 : Organes lombaires et appareil uro-génital d'une chatte. Source n°13	24
Figure n° 6 : Variations hormonales au cours du cycle œstral de la chatte. Source : annexe n° 5	29
Figure n° 7 : Décubitus dorsal. Source n° 12	44
Figure n° 8 : Décubitus latéral. Source n° 12	45
Figure n° 9 : Désinfection chirurgicale concentrique, du centre vers la périphérie de la zone opératoire. Source n° 4.....	46
Figure n° 10 : Localisation de l'incision lors de laparotomie par les flancs. Source n° 4 modifiée par Auteur	47
Figure n° 11 : Identification de la ligne blanche. Source n° 4	51
Figure n° 12 : Coupe transversale de l'abdomen d'une chatte. Source n° 13 ...	52
Figure n° 13 : schéma des DO vasculo-lymphatique. Source : Auteur.	60
Figure n° 14 : schéma des DO viscérales foie / estomac. Source : Auteur.....	62
Figure n° 15 : schéma des DO vésicales. Source : Auteur.	63
Figure n° 16 : schéma des DO viscérales utérus. Source : Auteur.	64
Figure n° 17 : schéma des DO viscérales rein. Source : Auteur.	65
Figure n° 18 : schéma des DO fluidiques du LCR. Source : Auteur.....	68
Figure n° 19 : schéma des DO neurologiques. Source : Auteur.	70
Figure n° 20 : schéma des DO post ovariectomie par la ligne blanche.....	73
Figure n° 21 : schéma des DO post ovariectomie par les flancs.	74
Figure n° 22 : schéma des DO suite à la section du ligament large.....	75

Table des annexes

Annexe n° 1 : «Obésité chez les carnivores domestiques», L. Martin	81
Annexe n° 2 : «Œstrogènes, cartilage et arthrose», Pascal Richette, Maïté Corvol, Thomas Bardin	83
Annexe n° 3 : «Œstradiol et cartilage : données récentes et hypothèses d'action», Maïté Corvol	98
Annexe n° 4 : «Effets sur l'endomètre des œstrogènes et des antiœstrogènes», C. Bergeron	105
Annexe n° 5 : «Explorations biologiques de la fonction gonadique», B. Silliart, L.Jaillardon	110
Annexe n° 6 : «Cas clinique : Conséquences ostéopathique de l'ovariectomie chez la chatte», Source : Auteur.	120
Annexe n° 7 : «Particularités anatomiques chez la jument et la chienne», Source : Auteur.	128

Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

DHEA : déhydroépiandrostérone

DO : dysfonction ostéopathique

DOA : dysfonction ostéopathique articulaire

DOP : dysfonction ostéopathique primaire

DOS : dysfonction ostéopathique secondaire

DOT : dysfonction ostéopathique tissulaire

DOV : dysfonction ostéopathique viscérale

EIVC : épine iliaque ventro-crâniale

ER : *estrogen receptor*

ESAO : *European School of Animal Osteopathy*

FSH : *follicle stimulating hormone*

GHRH : *growth hormone releasing hormone*

GNRH : *gonatropin-releasing hormone*

LB : lymphocyte B

LCR : liquide céphalo-rachidien

LH : *luteinising hormone*

LT : lymphocyte T

MRP : mouvement respiratoire primaire

PRL : prolactine

RFD : rotation frontale droite

RFG : rotation frontale gauche

RSA : rotation sagittale antérieure

RSP : rotation sagittale postérieure

THP : translation horizontale postérieure

Introduction

Au terme de ces cinq années d'études en ostéopathie animale, j'ai souvent dû m'interroger sur les conséquences en ostéopathie de l'ablation de tissu ou de glande dans le corps.

Ma formation initiale d'infirmière au bloc opératoire, me faisant côtoyer la chirurgie, m'a également amené à vouloir en savoir davantage sur les conséquences ostéopathiques de cet acte aujourd'hui banalisé.

Par ailleurs, Andrew Taylor Still prônait : *«le corps humain ne fonctionne pas en unités séparées, mais comme un tout harmonieux»*.

Dès lors qu'une unité lui est enlevée, comment le «tout» continu-t-il de fonctionner ? Au prix de quelles répercussions ?

Pour raisonner sur ce sujet, j'ai décidé d'étudier l'ovariectomie lors de stérilisation de convenance chez la chatte. Cette chirurgie est de plus en plus pratiquée sur nos animaux domestiques et facilitée par son peu de contraintes techniques et financières.

Dans un premier temps, nous ferons un rapide rappel anatomique des ovaires et leur interrelations diverses avec les autres tissus du corps.

Dans un second temps, nous présenterons l'ovariectomie et les différents modes opératoires pratiqués.

Enfin, nous analyserons les impacts de cette pratique sur le corps et donc les conséquences ostéopathiques qui en découlent. Conséquences qui nous permettront d'aborder un plan de traitement ostéopathique.

Partie 1 : Rappels anatomiques

Il semble important de débiter ce mémoire par une présentation de l'embryogénèse du système uro-génital de la chatte. En effet, l'origine du système génital et du système urinaire est la même malgré que ces deux systèmes soit différents tout en étant très proches anatomiquement.

Le développement du système génital est intégré lors de l'embryogénèse. Embryogénèse à l'origine des organes urinaires primitifs. Nous allons donc présenter l'embryologie du système uro-génital.

1. Développement embryonnaire du système uro-génital

Chez l'embryon, la disposition des organes uro-génitaux est simplifiée et les moyens de soutien, méso, se créent.

Ainsi, au début du développement, l'appareil génital du mammifère est asexué. La différenciation se fera plus tard, vers la fin de la période embryonnaire, et sera plus tardive chez la femelle.

Nous allons donc présenter dans un premier temps le développement embryonnaire de l'appareil urinaire et nous verrons ensuite celui de l'appareil génital.

1.1. L'appareil urinaire

L'appareil urinaire comprend les organes qui élaborent et excrètent l'urine, et dérivent du mésoderme intermédiaire. Son développement passe par 3 reins successifs chez l'embryon des mammifères : le pronéphros ou rein primitif, puis le mésonéphros et enfin le métanéphros ou rein définitif, avec voies d'excrétions complètes.

Ils se développent les uns après les autres dans le temps et l'espace :

- Le pronéphros : c'est la formation d'un conduit pronéphrique, conduit collecteur qui, seul, continue de s'étendre en direction caudale pour rejoindre la partie préterminale de l'intestin dans laquelle il s'attache. Ce rein primitif n'est pas fonctionnel chez les mammifères et se situe dans la région cervicale de l'embryon. Il commence à dégénérer à la troisième semaine et disparaît à la sixième semaine, même si une partie du conduit persiste.
- Le mésonéphros : il fait suite chronologiquement au pronéphros. Le conduit pronéphrique devenant un collecteur longitudinal commun, qui se prénomme conduit mésonéphrique. C'est un rein embryonnaire. Ce conduit se situe plus caudalement en regard des somites des futures régions thoraciques et lombaires, et voit une régression de sa partie crâniale. C'est au bord médial du mésonéphros que se différencie la gonade. Celle-ci est donc portée par le même méso que lui. Lors de la régression de la glande urinaire, la gonade sera seule à posséder ce méso. Avant le milieu de la gestation, le mésonéphros régresse totalement chez la femelle où seul persiste des vestiges, sous la forme de kystes localisés dans le ligament large. Le mésonéphros aura disparu à la huitième semaine.

- Le métanéphros : il résulte de l'interaction entre le blastème métanéphrogène, et le conduit urétérique. Ils vont former l'ensemble du système excréteur du rein et de sa partie filtrante le néphron. Ce métanéphros, dont l'origine est dans la cavité pelvienne en regard des somites de la future région sacrée, au niveau de la première vertèbre sacrée S1, va se déplacer ensuite jusqu'en région sous lombaire haute entre la sixième et la neuvième semaine, en arrière du péritoine et ceci à cause de la diminution de courbure du corps de l'embryon, d'où la localisation rétropéritonéale des reins sous les glandes surrénales.

Ces reins fœtaux seront fonctionnels à trois mois et produiront de l'urine qui se déversera dans le liquide amniotique.

Le système urinaire est alors formé. Le système génital de la femelle va se développer vers la fin de la période embryonnaire et son développement s'accélérera dès le début de la période fœtale.

1.2. Le système génital

La glande génitale, à son commencement, se situe comme précité à la partie médiale du mésonéphros de l'appareil urinaire en formation. Une crête génitale va donc se former au bord médial du mésonéphros et va commencer par former des cordons sexuels qui se fragmenteront et se disperseront en ovogonies. Qui associés à d'autres cellules plus petites des cordons, créeront les follicules primordiaux constitués de deux parties : la medula primaire et le cortex primaire. Ces deux parties évolueront différemment : la medula deviendra le rete ovarii dans la partie centrale de l'ovaire et le cortex créera une prolifération de nombreux follicules primordiaux dans la partie périphérique de l'ovaire. Il n'y aura pas de follicules pluri-ovulaires.

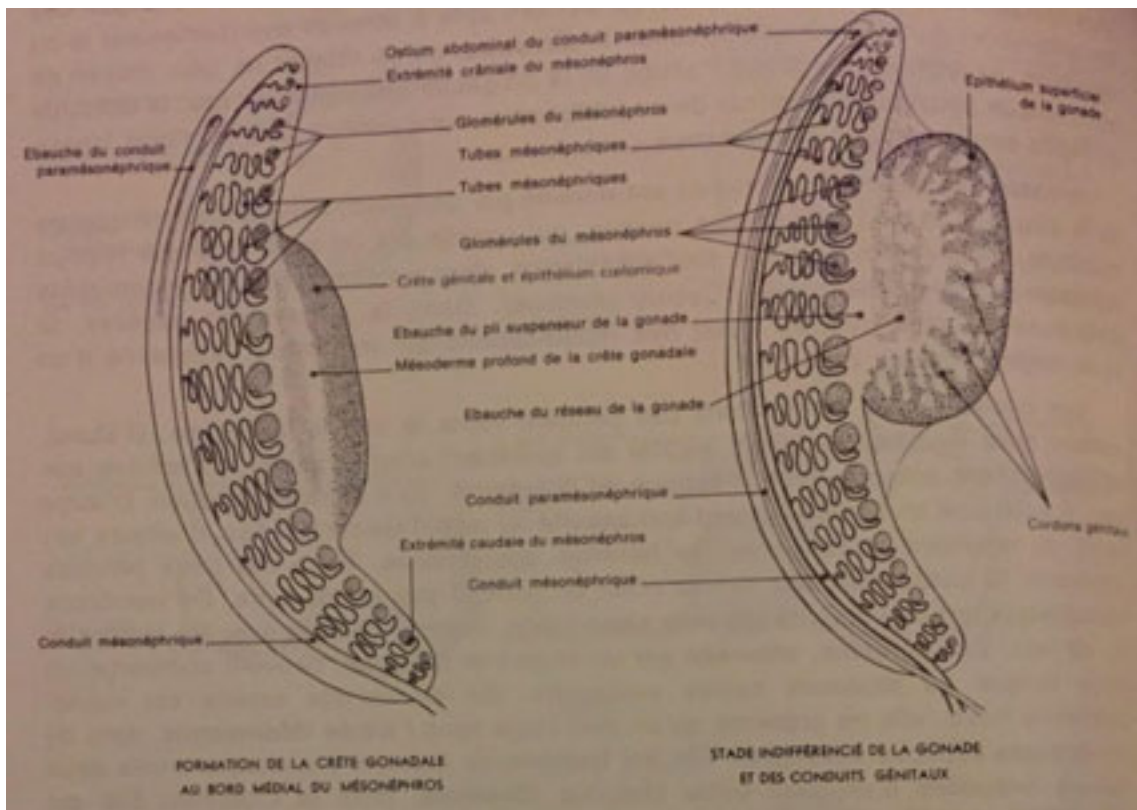


Figure n° 1 : Schéma du développement des glandes génitales – première partie. Source n° 13

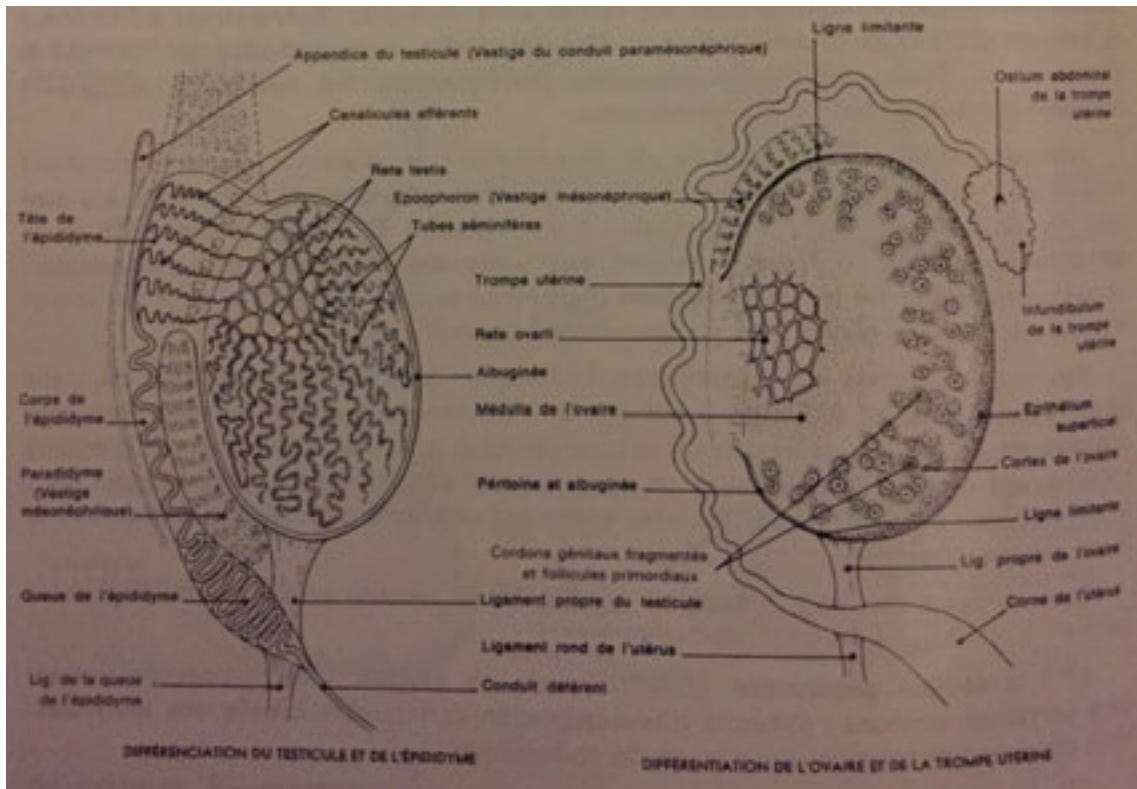


Figure n° 2 : Schéma du développement des glandes génitales - seconde partie. Source n° 13

Pendant que sa structure se différencie, la gonade femelle acquiert des moyens de fixités et vient à sa topographie définitive, c'est-à-dire pelvienne en avant du tractus génital. Le méso uro-génital qui portait le mésonephros qui a régressé et disparu en kyste va être divisé en deux méso : le mésovarium proximal et un mésovarium distal, le mésosalpinx. Ceci par le méso de la gonade, qui deviendra le mésovarium distal. Cet ensemble ainsi que le ligament diaphragmatique, ou ligament suspenseur de l'ovaire, vont constituer le ligament large qui suspend le tractus génital dans son ensemble.

En même temps, un pli se forme au pôle caudal de l'ovaire doté d'un cordon conjonctivo-élastique : c'est le gubernaculum ovarii dont la partie crâniale sera le ligament propre de l'ovaire. La topographie de cet ovaire ne subit pas de migration importante : il reste au pôle caudal du rein.

Les voies génitales dérivent, quant à elles, d'un conduit parallèle au conduit mésonéphrique : le conduit paramésonéphrique qui formera le cordon génital porté par le méso uro-génital. La trompe utérine dans sa partie crâniale, le vagin, l'hymen et l'utérus. Le sinus uro-génital situé à l'extrémité caudale du mésonéphros formera un conduit d'où s'ouvriront le vagin et l'urètre. Sa partie caudale formera la vulve et le clitoris.

2. Anatomie de l'appareil génital

Suite à ce développement embryonnaire nous allons décrire l'anatomie de l'appareil génital de l'animal adulte. Nous présenterons dans un premier temps les ovaires puis l'utérus et enfin le vagin.

2.1. Les ovaires

L'ovaire fait partie du tractus génital de la femelle. Organe pair c'est une glande qui est appendue en sous lombaire : troisième et quatrième vertèbres lombaires. Leur poids est d'environ un demi gramme mais augmente jusqu'à la période de la puberté puis régresse avec l'âge. Ils mesurent huit à dix millimètres de long pour cinq à six millimètres de haut. Ils sont rosés et ont une surface régulière.

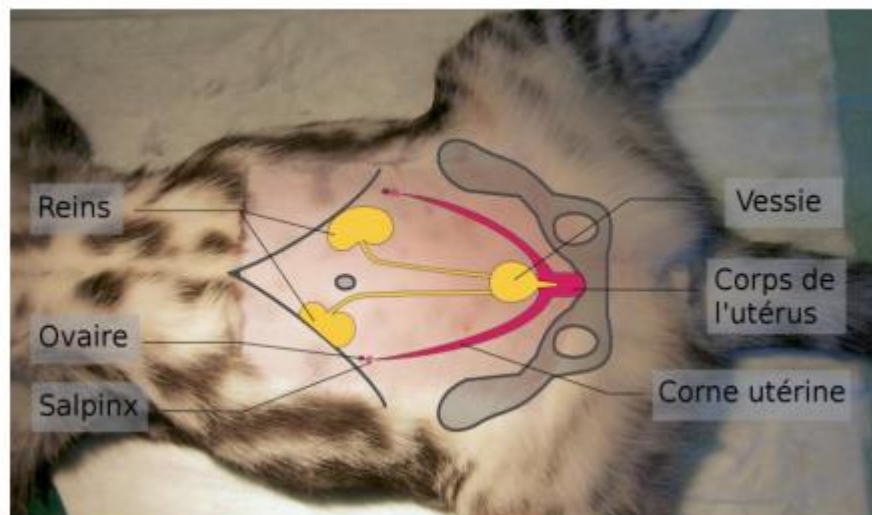


Figure n° 3 : Anatomie de la cavité abdominale, plan profond sans côlon.

Source n°4

L'évolution de l'ovaire reste assez similaire à son embryogénèse. Il reste voisin du rein définitif, à son pôle caudal plaqué au contact du péritoine pariétal sous l'abondante graisse lombaire, et au bord crânial du méso uro-génital qui va être défini en tant que ligament large.

L'ovaire droit est plus crânial que le gauche, il est placé dorsalement au pancréas et à la partie descendante du duodénum. L'ovaire gauche est dorsolatéral au colon descendant.

- L'ovaire possède deux faces, une médiale et une latérale, convexes et pourvues d'irrégularités suite aux saillies des follicules ou des corps jaunes.
Il y a deux parties chez ces faces, une partie non couverte de péritoine et une autre couverte d'épithélium coelomique où s'effectue la déhiscence des follicules.
- On trouve aussi deux bords dans l'ovaire, un bord mésovarique qui donne attache au mesovarium et par là où pénètrent artère, veine ovarique et nerf de l'ovaire, et un bord libre couvert d'épithélium coelomique.

Enfin la configuration de l'ovaire se termine par deux extrémités :

- une extrémité tubaire où s'insère la fimbria ovarica qui unit l'ovaire à la trompe utérine
- une extrémité utérine qui unit l'ovaire à l'utérus grâce au ligament propre de l'ovaire.

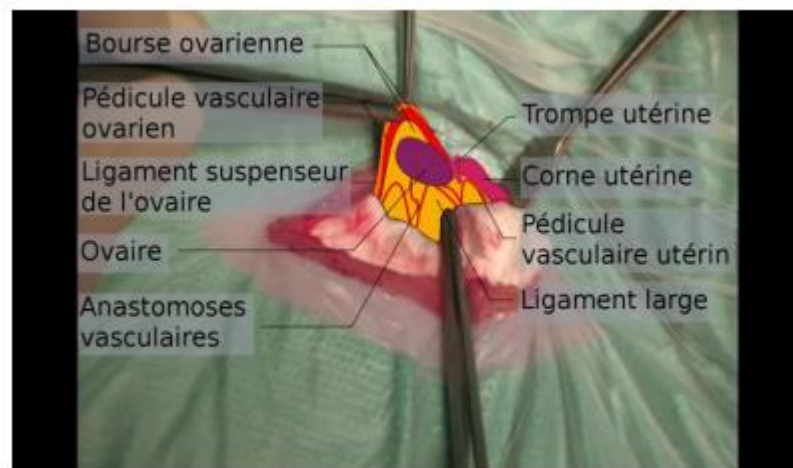


Figure n° 4 : Identification des structures anatomiques entourant l'ovaire.

Source n° 4

Les ovaires ont des rapports avec la trompe utérine et donc l'utérus. Ce sont le mésovarium et le mésosalpinx qui assurent le soutien de ces deux organes.

Dans le ligament large, le mésovarium va constituer la partie la plus crâniale. Il va soutenir l'ovaire par le bord mésovarique et va se continuer jusqu'à son bord libre pour donner naissance au mésosalpinx qui lui va soutenir l'utérus

Entre l'ovaire et l'utérus, formé par la jonction du mésovarium et du mésosalpinx, on trouvera le ligament propre de l'ovaire.

A l'extrémité tubaire, on aura la fimbria ovarica qui sera constituée de franges de l'infundibulum de la trompe utérine doublé par du mésosalpinx. La délimitation entre le mésosalpinx et le mésovarium est la bourse ovarique qui chez la chatte est ample et ouverte, rendant plus facile l'extériorisation de l'ovaire pendant l'ovariectomie. La bourse ovarique est un dédoublement du ligament large en regard de l'ovaire.

La vascularisation de l'ovaire se fait par l'artère ovarique qui pénètre par le hile et provient de la partie caudale de l'aorte abdominale. Les veines ovariques forment un réseau qui se regroupe en une seule veine ovarique. La veine ovarique droite aboutit à la veine cave caudale et la veine ovarique gauche se termine soit dans la veine rénale gauche ou dans la veine cave. Les vaisseaux lymphatiques sont nombreux. Ils vont des alentours des follicules et corps jaunes de l'intérieur de l'ovaire pour se drainer dans les nœuds lymphatiques lombo-aortiques et un peu dans les nœuds lymphatiques iliaques médiaux tout en suivant le trajet des veines. L'innervation de l'ovaire est constituée par le plexus ovarique qui provient du plexus mésentérique crânial innervation parasympathique, et des plexus rénaux et aortiques par les ganglions lombaires caudaux innervation orthosympathique. L'innervation est surtout vasomotrice et accessoirement sensitive.

2.2. L'utérus

C'est un organe creux, qui fait suite à la trompe utérine qui la relie à l'ovaire et qui se poursuit par le vagin. Il se situe lui aussi sous la région lombaire appendu de chaque côté par son méso : le ligament large. Il est sous le contrôle des hormones ovariennes. Il est qualifié de bipartitus chez la chatte.

Petit à la naissance, il va le rester jusqu'à la puberté où chaque cycle sexuel va le voir changer de volume et cela jusqu'à la vieillesse où il régressera. Ses dimensions seront plus grandes chez les femelles ayant déjà eu des petits. L'utérus est composé d'un corps, d'un col et de deux cornes.

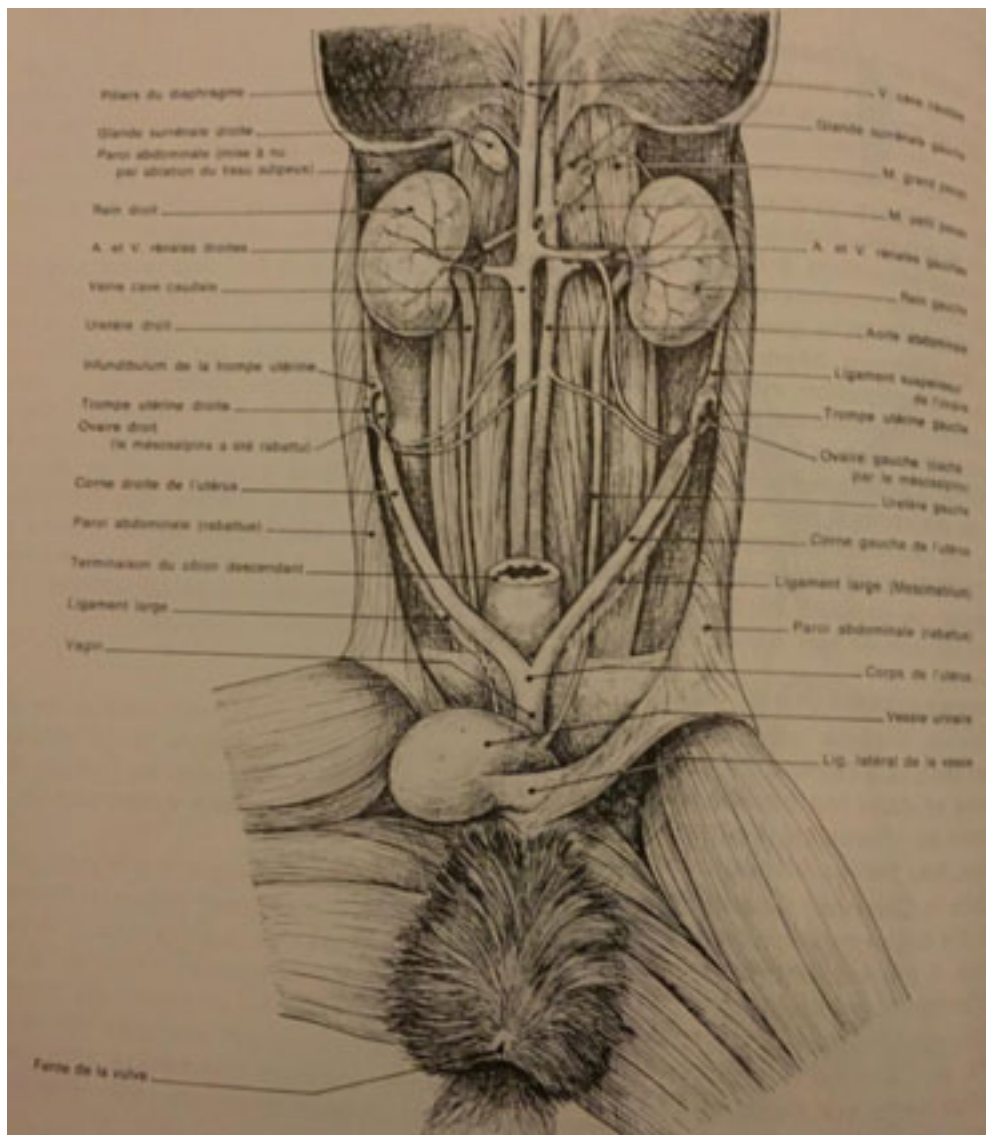


Figure n° 5 : Organes lombaires et appareil uro-génital d'une chatte. Source n°13

Les deux cornes utérines prolongent le corps de l'utérus, et se raccordent à chaque ovaire. Elles mesurent neuf à onze centimètres de long, trois à quatre millimètres de large. Elles sont situées dans l'abdomen au niveau de la quatrième et cinquième vertèbre lombaire contre la paroi du flanc. La corne gauche est au contact du colon descendant et la corne droite est au contact de l'iléon et de la partie descendante du duodénum. Elles ont deux faces et deux bords :

- un bord mésométrial qui est dorsal et donne l'insertion au mésométrium du ligament large
- un bord libre situé en ventral
- un apex qui reçoit la trompe utérine
- une base qui se poursuit par le corps de l'utérus, en rejoignant les deux cornes utérines par un angle aigu.

Le corps de l'utérus est cylindrique et se trouve dans le bassin. Il mesure deux centimètres de long. Il comprend deux faces, deux bords et deux extrémités :

- l'extrémité crâniale
- la face dorsale et la face ventrale sont lisses et convexes
- le bord droit et le bord gauche se raccordent au ligament large
- l'extrémité caudale se continue par le col de l'utérus
- Le col de l'utérus fait suite. Il est court : il mesure cinq à huit millimètre

Le corps et le col de l'utérus sont en contact direct dorsalement avec le rectum et caudalement avec la vessie. Le reste de leur topographie est en relation avec les circonvolutions du jéjunum.

La paroi de l'utérus se compose d'une séreuse le périmétrium, d'une forte musculuse le myomètre et d'une muqueuse glandulaire l'endomètre.

L'artère ovarique et l'artère vaginale forment dans le ligament large une série d'anastomoses qui irriguent l'utérus. Les veines ont la même disposition.

Les vaisseaux lymphatiques sont nombreux et se drainent dans les vaisseaux lymphatiques lombo-aortiques, iliaques médiaux et sacraux.

L'innervation est surtout composée de fibres sympathiques des ganglions mésentériques caudaux et ganglions pelviens.

Les fibres des ganglions mésentériques caudaux vont au plexus ovarique et au nerf hypogastrique.

Les fibres des ganglions pelviens vont au plexus pelvien en se mêlant aux fibres parasympathiques des nerfs honteux et rectal caudal.

2.3. Le vagin

Le vagin est un organe qui se situe dans la cavité pelvienne, il est médian. Il fait suite au col de l'utérus crânialement et caudalement et donne naissance au vestibule du vagin. Vestibule qui fixe le vagin à la vulve et au bassin.

Chez la chatte, le vagin mesure quatre à six centimètres.

Le vestige du tubercule sinual qui se nomme l'hymen se retrouve invisible chez la chatte.

Le vagin est constitué d'une séreuse formée par le péritoine viscéral, d'une musculieuse, le muscle vaginal, et d'une muqueuse.

L'artère vaginale provient de l'artère honteuse interne provenant elle-même de l'artère iliaque interne.

Les veines ont de nombreuses anastomoses et sont drainées par une veine vaginale qui chemine à côté de l'artère. Un fort réseau lymphatique les accompagne, drainé par les nœuds lymphatiques iliaques internes, ano-rectaux, sacraux et lombo-aortiques.

Le vagin à une innervation sympathique par le nerf hypogastrique et une innervation parasympathique par les nerfs sacraux. Les deux types de fibres se mêlent dans le plexus pelvien.

3. Physiologie des ovaires

Chez les mammifères, les ovaires ont une double fonction. Ce sont des glandes endocrines et exocrines :

- Endocrines car elles synthétisent, stockent et libèrent des hormones : l'œstrogène, la progestérone et la prostaglandine.
- Exocrines car elles assurent la croissance, la maturation et l'émission de gamètes femelles.

Les ovaires interagissent grâce au système endocrinien avec l'hypophyse et l'hypothalamus mais aussi avec l'utérus. C'est lors du cycle ovarien que vont apparaître ces interrelations et la production des hormones ovariennes.

Nous allons donc présenter dans un premier temps le fonctionnement du cycle ovarien, puis nous étudierons ensuite le fonctionnement hormonal d'un point de vue ostéopathique.

3.1. Fonctionnement du cycle ovarien

Chez la chatte, les cycles œstraux débutent à la puberté, c'est-à-dire entre six et neuf mois selon la race. Avant la puberté les ovaires sont en état de quiescence, l'axe hypothalamo-hypophysaire n'étant pas fonctionnel, la LH et la FSH ne sont pas produites et donc les ovaires ne sont pas stimulés. Il n'y a donc pas de production œstrogénique ovarienne.

Dès la puberté, chez la chatte, le cycle ovarien va être dépendant de la photopériode. Ce sera donc au printemps et à l'été que les cycles se succéderont. C'est pourquoi la chatte est une espèce à polyœstrus saisonnier. Son ovulation sera principalement déclenchée par le coït.

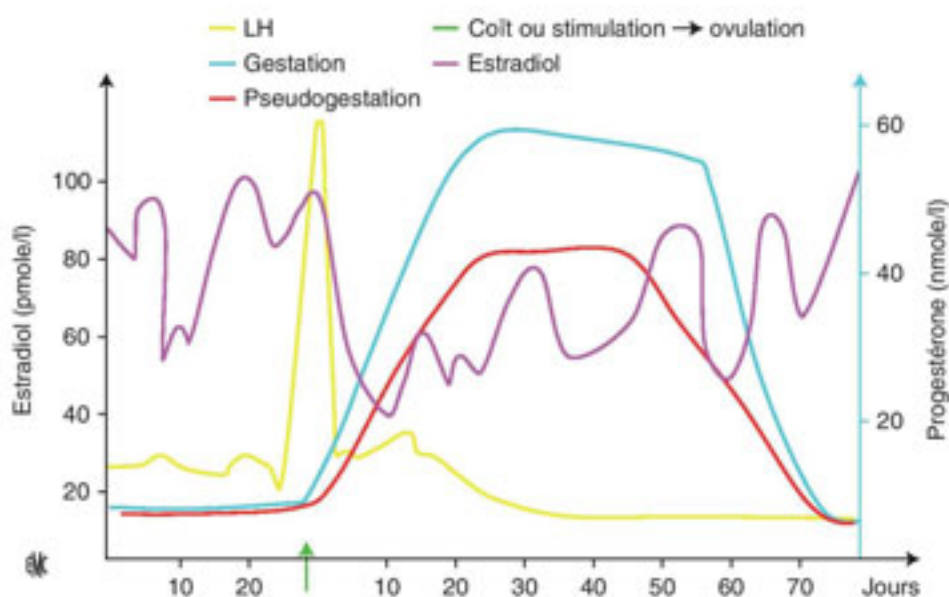


Figure n° 6 : Variations hormonales au cours du cycle œstral de la chatte.

Source : annexe n° 5

Le cycle ovarien se compose des phases suivantes : præstrus, œstrus, diœstrus, interœstrus et anœstrus.

- Le præstrus est une phase folliculaire ovarienne où les follicules primordiaux ont une croissance synthétisant de l'œstrogène qui va provoquer le comportement de chaleur de la chatte. Cette phase dure environ une journée. Il est déclenché par les stimulations extérieures

comme la photopériode, qui vont induire la production de GNRH dans l'hypothalamus. La GNRH va atteindre l'hypophyse antérieure par le système porte hypothalamo-hypophysaire et stimuler la genèse de FSH, hormone folliculo-stimulante qui sera libérée dans le système génital pour atteindre les ovaires.

- L'œstrus est la période où la femelle accepte le mâle et où se produit l'ovulation lorsqu'il y a coït. Il dure environ sept à neuf jours. Deux cas de figure sont possibles soit il n'y a pas eu coït donc cycle anovulatoire, la chatte entre dans une phase d'interœstrus pendant dix jours puis un nouveau cycle ovarien recommencera au proœstrus. Le cycle aura duré dix-huit jours. Le taux d'œstrogène reviendra à sa valeur basale. Soit il y a eu coït, on aura un cycle ovulatoire : la stimulation du vagin va déclencher un pic de LH qui déclenchera l'ovulation, or pour le déclenchement du pic de LH, il faut un certain nombre d'accouplement. Pendant cette ovulation, l'ovule se prépare à être fécondée, puis est expulsée du follicule. La cavité vide du follicule est remplie de sang, corps sanglant qui sous l'influence de LH se transforme en corps jaune qui va sécréter de la progestérone.
- Le dioœstrus est la phase où le corps jaune secrète de la progestérone qui va inhiber le développement folliculaire et faire redescendre le taux œstrogénique. Cette phase va jusqu'à la gestation, qui dure environ soixante-cinq jours, ou en cas de non gestation, le corps jaune régresse, le taux de progestérone s'effondre et un nouveau cycle recommence. Le cycle non gestant ayant duré environ quarante-cinq jours.

Entre les saisons de chaleur, c'est-à-dire en automne et hiver, on a un état de quiescence ovarien. Sans activité folliculaire et sans corps jaune, donc sans progestérone et avec une valeur basale du taux d'œstrogène.

Les cycles, pendant la photopériode longue, sont très répétés. On aura donc une forte imprégnation œstrogénique de la chatte. Par contre sans coït il n'y aura normalement pas de progestérone dans l'organisme.

3.2. Vision ostéopathique du fonctionnement hormonal

3.2.1. Les œstrogènes

Les œstrogènes sont des hormones sécrétées principalement par les ovaires lors du cycle ovarien. Les œstrogènes circulant dans le corps proviennent en majorité de la transformation du cholestérol dans les ovaires. Le placenta de la femme gestante produit aussi de l'œstrogène.

Le tissu adipeux et la peau sont également de puissants producteurs périphériques d'œstrogènes par l'aromatisation des androgènes.

Les glandes surrénales quant à elles, sécrètent de grandes quantités de précurseurs stéroïdiens tels que DHEA et androsténodriane qui vont être convertis en hormones actives, œstrogènes, dans ces fameux producteurs périphériques que sont le tissu adipeux et la peau.

Il existe trois sortes d'œstrogènes sécrétées par les ovaires :

- L'œstrone
- L'œstradiol qui est le principal œstrogène sécrété.
- L'œstriol

Les rôles des œstrogènes sont multiples et ne se limitent pas à la fertilité.

En effet, on retrouve des récepteurs aux œstrogènes dans beaucoup d'organes et cellules du corps. Principalement dans le cerveau, les os, le cartilage, l'utérus, la glande mammaire etc.

Ces tissus hormonaux sensibles vont interagir avec le taux d'œstrogènes circulant dans le corps grâce à des récepteurs spécifiques aux œstrogènes qui sont au nombre de deux : ER alpha et ER beta.

Ces récepteurs sont des protéines nucléaires qui, après activation par leurs ligands, agissent en tant que facteurs transcriptionnels sur leurs tissus. Isolés dans les trente dernières années, beaucoup de recherches ont été menées, ou sont en cours au sujet de leurs domaines de résidence.

Ces récepteurs vont être les moyens de communication entre les ovaires, par le biais des œstrogènes et leurs organes cibles.

Selon les fonctions que vont contrôler les hormones par le biais de leurs récepteurs spécifiques, une ovariectomie va donc brutalement diminuer l'interrelation entre ces organes et éventuellement perturber leurs fonctions hormono-dépendantes en provoquant une hypo-œstrogémie.

Une ovariectomie faite avant la puberté ne va donc créer des DO que par rapport aux œstrogènes qui donnent des informations lors de la puberté, fermeture des plaques de croissance par exemple.

Une ovariectomie après la puberté va créer des DO hormonales car l'organisme sera alors sous forte dépendance hormonale.

La plupart de la documentation scientifique à propos des domaines d'existence des récepteurs spécifiques aux œstrogènes a été faite sur l'ovariectomie de la rate, ou à partir de la ménopause chez la femme.

Mais la grande majorité des scientifiques s'accordent à dire que les domaines récepteurs ont une très bonne homologie entre les espèces mammifères la plupart des études sur la ménopause féminine sont créées à partir de l'ovariectomie de la rate.

J'ai donc fondé ma réflexion sur ces études en gardant toujours à l'esprit que ce sont des hypothèses car basée sur l'éventuelle homologie des domaines récepteurs et leurs fonctions inter-espèces.

Nous allons lister les domaines des récepteurs spécifiques et donc des tissus hormono-sensibles aux œstrogènes du corps et décrire à travers eux les rôles principaux des œstrogènes dans le corps.

3.2.2. Localisations et rôles des récepteurs aux œstrogènes

- Rôle de l'œstrogène sur le bilan énergétique et la prise alimentaire :

Dans les années soixante-dix, Roy et Wade¹ ont démontré, grâce à leurs travaux sur les rats femelles ovariectomisées, que l'ablation des ovaires et donc la suppression d'œstrogène ovarien entraînait une suralimentation et une prise de poids.

Ils ont aussi démontré que la prise de poids n'était pas due uniquement à l'augmentation de la prise alimentaire. En effet lors de rations restreintes, les prises de poids augmentaient quand même chez les rates ovariectomisées.

Des études plus récentes par rapport à la ménopause féminine ont été faites sur les œstrogènes : leur rôle particulier sur le bilan énergétique et les domaines récepteurs dans le cerveau.

Il en ressort que l'œstrogène aurait un effet anorexigène², et potentialiserait l'effet de satiété au niveau du cerveau, par ses divers récepteurs mais aussi de par son action sur la leptine, hormone polypeptidique régulatrice de l'équilibre nutritionnel sécrétée principalement par l'adipocyte, le placenta et la muqueuse gastrique. La leptine est qualifiée d'hormone de la minceur.

Les œstrogènes seraient susceptibles de potentialiser la sensibilité du corps à cette hormone, une stérilisation induisant donc une baisse de sensibilité de l'organisme à la leptine. La leptine jouant aussi un rôle de contrôle sur l'activité gonadique en stimulant la production de GNRH. La sécrétion de leptine est corrélée à l'importance de la masse grasse chez le chat³.

Une augmentation de la leptinémie est liée à l'excès pondéral, mais une chute du taux œstrogénique du corps, perturberait cet équilibre en abaissant la sensibilité à la leptine, bien que produit en plus grande quantité et donc bien que ces centres de production (muqueuse gastrique, adipocyte) soient surstimulés pour augmenter sa synthèse, ses effets seraient bien moindres.

¹ Source n° 1 : «Les œstrogènes, leurs récepteurs et leurs actions», Christian Lemieux

² Source n° 1 : «Les œstrogènes, leurs récepteurs et leurs actions», Christian Lemieux

³ Annexe n° 1 : «Obésité chez les carnivores domestiques», L. Martin

La stérilisation entrainerait donc une hormone leptine moins efficace et favorisant donc un déséquilibre nutritionnel. Un autre rôle endocrinien ayant une action sur l'équilibre nutritionnel a été démontré : la stimulation de la prolactine ou PRL par l'œstradiol. La PRL fait partie de la famille des hormones de croissance et est sécrétée par l'hypophyse. Elle joue de nombreux rôles dans le corps dont l'intervention dans le maintien et la constitution de la masse adipeuse. Les ovaires jouent donc un rôle via les œstrogènes dans la régulation endocrinienne de l'équilibre nutritionnel.

Il a aussi été décrit⁴ que les œstrogènes auraient des effets sur les fréquences et longueurs des cycles d'activités et augmenteraient l'activité spontanée, ceci chez le rat, grâce aux récepteurs ER dans le cerveau.

On peut donc conclure que les œstrogènes via leurs récepteurs dans le cerveau ont la faculté de jouer sur le bilan énergétique et sur la prise alimentaire.

Un animal ayant subi une ovariectomie n'aurait donc plus ces hormones pour aider à réguler son bilan énergétique. Or si son poids augmente et que son activité baisse, la quantité de tissus adipeux va augmenter chez cet animal.

- Rôle de l'œstrogène sur la croissance et la densité osseuse :

Les œstrogènes sont les principales hormones qui maintiennent la densité osseuse à l'âge adulte. Ceci⁵ car elles ont un rôle inhibiteur indirect sur les ostéoclastes en inhibant la production de cytokines qui interviennent dans le recrutement des ostéoclastes et un rôle sur l'activation des ostéoblastes en activant la prolifération osseuse.

De plus, selon des études récentes⁶ chez les brebis ovariectomisées et les femmes sur les effets de l'œstradiol et ceci via les récepteurs ER découverts sur les cartilages et plaques de croissance. Il résulterait, si l'on prend en

⁴ Source n° 1 : «Les œstrogènes, leurs récepteurs et leurs actions», Christian Lemieux

⁵ Source n° 1 : «Les œstrogènes, leurs récepteurs et leurs actions», Christian Lemieux

⁶ Annexe n° 2 : «Œstrogènes, cartilage et arthrose », Pascal Richette, Maïté Corvol, Thomas Bardin et Annexe n° 3 : «Œstradiol et cartilage : données récentes et hypothèses d'action», Maïté Corvol

compte comme supposition que pour l'espèce étudiée dans ce mémoire, l'action sur les tissus est homologue, qu'à doses élevées l'œstradiol inhiberait la croissance lors de la fin de la puberté. Et à dose physiologique il participerait au bon renouvellement cartilagineux et osseux en modulant la sécrétion de GHRH⁷ de l'hypothalamus mais aussi en agissant directement sur le cartilage via les récepteurs à œstradiol. ER alpha serait présent dans les cartilages articulaires et de conjugaison et ER beta dans la zone d'hypertrophie du cartilage de croissance.

On peut donc déduire que le rôle des œstrogènes sur la densité osseuse est important et que supprimés du corps avant l'âge adulte et donc avant la fermeture des plaques de croissance des os (dix à quatorze mois en moyenne), ceux-ci vont continuer à croître, tout du moins plus que ce qu'ils auraient dû dans la norme en retardant la fermeture des plaques de croissance (vers dix-huit mois en moyenne).

A l'âge adulte, leur suppression aura pour conséquence une densité osseuse de moins bonne qualité, avec des os plus fragiles que si l'inhibition des ostéoclastes œstrogéniques avait eu lieu.

- Rôle des œstrogènes sur le système ligamentaire :

Les œstrogènes stimulent la maturation et le renouvellement de collagène dans l'organisme. Le collagène entre dans la constitution du tissu conjonctif qui donne l'élasticité et souplesse de la peau et assure également la solidité des tissus de soutien tels que les ligaments.

Un déficit en œstrogène peut conduire à une baisse de qualité des tissus qui sont composés de collagène. On pourrait donc se trouver confronté à une peau de moindre qualité élastique ainsi qu'à une solidité des tissus de soutien qui diminue avec une baisse significative d'œstrogène. Ceci menant donc à un vieillissement prématuré des tissus et à des risques de relâchement ligamentaires plus importants, par exemple au niveau des ligaments de soutien.

⁷ Hormone qui agit sur l'hormone de croissance de l'hypophyse

- Rôle des œstrogènes sur le système uro-génital :

Des récepteurs alpha et beta spécifiques aux œstrogènes ont été décrits dans l'endomètre de l'utérus⁸, plus précisément dans les cellules de l'épithélium et le stroma. Afin de créer un environnement adapté à la nidation, ces récepteurs activés vont permettre la prolifération de la muqueuse et la préparation de la phase sécrétrice.

Ils vont stimuler la masse musculaire utérine et son contenu en protéines contractiles. Un déficit en œstrogène conduirait donc à une évolution progressive vers une hypotrophie de l'utérus.

De même pour la vessie, des récepteurs spécifiques aux œstrogènes ont été mis en évidence dans le detrusor et à travers eux, les œstrogènes modifient les réponses du detrusor vis-à-vis du système neurovégétatif. Un déficit en œstrogène, entrainera là aussi, une baisse de contractilité du detrusor et une vessie moins réactive et moins souple.

Ce déficit pourra aussi entrainer un amincissement de la muqueuse interne recouvrant la vessie et, comme vu précédemment, une hypotrophie du soutien des tissus péripelviens, ligaments et périnée. Tissus qui soutiennent la vessie, l'utérus et l'urètre pouvant donc entrainer des DO de ces tissus pour une dysfonction de leur motilité.

L'urètre est lui aussi hormono-dépendant aux œstrogènes, des ER existants dans sa musculature lisse⁹ permettent une augmentation de la pression urétrale, avec une amélioration du sphincter.

Ce rôle trophique des œstrogènes sur les tissus uro-génitaux améliorant la profusion tissulaire, modifiant muqueuse et tissus conjonctifs sera forcément impacté lors d'une chute brutale du taux œstrogénique circulant dans le corps et les répercussions nombreuses.

⁸ Annexe n° 4 : «Effets sur l'endomètre des œstrogènes et des antioestrogènes», C. Bergeron

⁹ Annexe n° 5 : «Explorations biologiques de la fonction gonadique», B. Silliart, L. Jaillardon

Ces données concourent à mettre en jeu une influence des œstrogènes sur la continence vésicale. Les œstrogènes auraient donc un effet positif sur la musculature vésico-urétéral et sur le maintien de la trophicité du système urogénital.

- Relation entre les œstrogènes et les surrénales :

Dans un cycle sexuel normal, la corticosurrénale produit des androgènes qui vont être en partie aromatisés en œstrogènes dans le tissu adipeux. Ceci sous le contrôle de la GNRH, elle-même contrôlée par la photopériode, le poids, l'environnement etc.

Le taux d'œstrogène pouvant exercer un rétrocontrôle sur cette production de précurseur stéroïdiens sexuels.

Il existe la maladie surrénalienne du furet qui est beaucoup décrite chez la femelle furet mais aussi chez la chatte¹⁰, ces deux espèces ayant le même type de cycle ovarien, c'est-à-dire fort soumis à la dépendance œstrogénique. Comme son nom l'indique, cette maladie touche les glandes surrénales et est caractérisée par leur hypertrophie.

Chez les femelles stérilisées, l'éclairage artificiel ainsi que la masse grasse peut conduire à une sur-stimulation des glandes surrénales qui vont produire des quantités anormales d'hormones sexuelles qui seront aromatisées en œstrogènes dans le tissu adipeux provoquant des persistance de comportement de chaleur.

Chez la femme, à la ménopause, il est aussi décrit un certain relais des cortico surrénales dans la fabrication des androgènes et cela pour augmenter le taux d'œstrogène du corps.

Cette chute brutale d'hormones liée à l'ovariectomie, le corps va essayer de la compenser. Si la production plus importante des cortico surrénales peut s'avérer bénéfique par exemple pour la masse osseuse, la trophicité des organes uro-génitaux, l'hypertrophie et donc la surstimulation peut être source d'autres pathologies. Ceci car les corticosurrénales produisent d'autres

¹⁰ Annexe n° 5 : «Explorations biologiques de la fonction gonadique», B. Silliart, L.Jaillardon

hormones, cortisol etc., qui sécrétées en trop grandes quantités vont être délétères à l'organisme. A l'inverse, une hypotrophie des glandes surrénales serait néfaste au corps suite à l'ovariectomie. De plus, l'hypertrophie de la glande surrénale va aussi impacter la motilité et la mobilité du rein car elles les «coiffent».

- Rôle des œstrogènes sur le foie :

Le foie possède lui aussi des récepteurs spécifiques aux œstrogènes afin de réguler le taux de cholestérol dans le sang¹¹. Ces ER vont permettre d'augmenter l'entrée de cholestérol dans le foie et de changer la composition de la bile en modulant la sortie de cholestérol dans celle-ci.

Le foie va aussi métaboliser les œstrogènes en vue de leur élimination dans les urines. Une chute du taux d'œstrogène va signifier un taux de cholestérol sanguin plus important et donc un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires (thrombus).

- Rôle des œstrogènes sur le système immunitaire :

Nous avons vu que les œstrogènes stimulaient la prolactine. Or la prolactine intervient aussi dans l'immunité, des récepteurs à PRL étant présents sur les cellules immunitaires (LT et LB, monocytes). Elle stimulerait la prolifération des lymphocytes et la production d'anticorps. Une prolactine en moins grande quantité dans l'organisme, car moins stimulée par les œstrogènes auraient donc des répercussions sur l'immunité en l'amointrissant. Sachant cela notre travail ostéopathique serait de prévenir cet état de fait en travaillant sur l'homéostasie du corps dans des séances post ovariectomie afin d'amointrir ce phénomène.

¹¹ Source n° 1 : «Les œstrogènes, leurs récepteurs et leurs actions», Christian Lemieux

3.2.3. La progestérone

C'est une hormone sécrétée par les ovaires lors du cycle ovarien. Elle permet la mise en place de la lactation, le maintien de la gestation, en inhibant l'œstrus. La progestérone contre également les effets des œstrogènes sur la mobilité et contractilité de l'utérus.

Chez la chatte, sans coït, il n'y a pas d'ovulation et donc pas de production de progestérone à chaque cycle.

Bien sûr les rôles décrits des principales hormones ovariennes ne sont pas exhaustifs. Beaucoup de recherches sont en cours, en relation surtout avec la ménopause féminine, pour laquelle les expériences sont réalisées en laboratoires sur des rates ovariectomisées.

Partie 2 : Vision ostéopathique de l'ovariectomie

1. Définition

L'ovariectomie est une chirurgie consistant en l'ablation des ovaires. Elle peut-être uni ou bilatérale.

Chez la chatte, l'ovariectomie est devenue pour la majeure partie des interventions une chirurgie de convenance pour la stérilisation.

En effet, elle permet de supprimer les inconvénients des chaleurs. Elle est également utilisée en prévention des tumeurs mammaires, ou pour éviter la surpopulation et / ou la reproduction non désirée. L'ovariectomie bilatérale est une des chirurgies les plus pratiquées sur nos animaux de compagnie.

Malheureusement, toute intervention chirurgicale dans le corps va avoir des répercussions, et la suppression d'une glande exocrine plus encore. Ces répercussions vont pouvoir entraîner des dysfonctions ostéopathiques que je vous présenterai dans la troisième partie.

2. Techniques opératoires utilisées pour l'ovariectomie

L'utilisation par le vétérinaire d'une technique particulière est dictée par la cause de l'opération, en effet une ablation de grosse tumeur vascularisée ne sera pas prise en charge comme une simple stérilisation de convenance, et l'état physique de l'animal : obésité, âge, problèmes rénaux, problèmes cardiaques etc.

Nous allons donc présenter les techniques opératoires les plus utilisées par les vétérinaires français pour des stérilisations de convenance chez la chatte.

Afin de cerner au mieux les dysfonctions ostéopathiques que cet acte peut entraîner, je vais traiter les techniques opératoires, de l'anesthésie au post-opératoire immédiat en passant par les installations.

Tout ceci en conduisant une analyse ostéopathique de chaque élément abordé.

2.1. L'anesthésie

Diverses techniques d'anesthésie existent : au gaz, au cathéter etc. mais pour l'ovariectomie de la chatte, c'est l'anesthésie générale au cathéter avec intubation qui va être plébiscitée.

Les drogues utilisées pour l'anesthésie vont permettre : la perte de conscience, l'analgésie et la relaxation musculaire, importante pour le bon travail du chirurgien.

Les produits d'anesthésie sont nombreux selon les types de chirurgies et leurs durées, mais le chat n'en supporte que très peu. La kétamine et l'alfaxalon en font partie.

- Une anesthésie pour ovariectomie se fera sous alfaxalon en perfusion intraveineuse qui permet l'anesthésie générale et en complément sous médétomidine, qui permet la sédation, analgésie et myorelaxation¹².
- Une anesthésie locale se fera aussi pendant l'intervention sur les pédicules ovariens à l'aide de lidocaïne, ceci afin de réduire les doses d'anesthésie générale.
- Une antibioprophylaxie sera faite lors de l'anesthésie de la chatte, dans les cas de laparotomie, par de l'amoxicilline.
- Et enfin une analgésie couplée à de l'anti-inflammatoire en préventif sera aussi injectée. Ce sera un AINS : l'acide tolfénamique.

Tous ces médicaments seront susceptibles de créer des effets secondaires indésirables dans l'organisme :

- La médétomidine agit sur le système nerveux central, elle baisse la libération de noradrénaline et provoque une inhibition du dispositif nerveux sympathique. En effet secondaire elle peut freiner la motricité gastro-intestinale et est hypoinsulinémiante, et donc hyperglycémiant. Elle est éliminée par les reins et le foie.

¹² Source n° 2 : «Protocoles d'anesthésie», Daniel Vanhoff

- L'alfaxalon a lui aussi une action sur le système nerveux central. Il a une action hypnotique et induit une perte de conscience, et diminue le message de la sensation douloureuse dans les nerfs. A doses élevées il peut créer une hypertriglycéridémie et donc créer des dysfonctions dans leur synthèse dans le foie. Il est principalement éliminé par le foie.

Ces deux anesthésiques vont se distribuer dans l'organisme mais touchent principalement le système nerveux central, le foie et les reins ainsi que le pancréas pour la médétomidine. On peut donc penser qu'une faiblesse déjà présente dans ces tissus avant l'anesthésie par exemple des DO crânienne, rénale ou hépatique, de l'obésité.... pourra créer un terrain propice à des conséquences ostéopathiques post anesthésie tels que: DO crânienne, DO foie, DO reins, DO pancréas. DO qui ne pourront que créer des faiblesses et renforceront les DO conséquentes à la chirurgie que je présenterai dans la troisième partie.

2.2. Les types opératoires et les installations

Les différents types d'incisions et d'opérations sont effectués sous anesthésie générale.

Suite à cette anesthésie, l'animal sera positionné pour la chirurgie et l'asepsie du site opératoire sera faite (tonte et déterision).

Les installations seront soit :

- En décubitus dorsal pour la laparotomie par la ligne blanche, pattes avant maintenues de chaque côté de la tête et pattes arrières étirées légèrement en caudal.

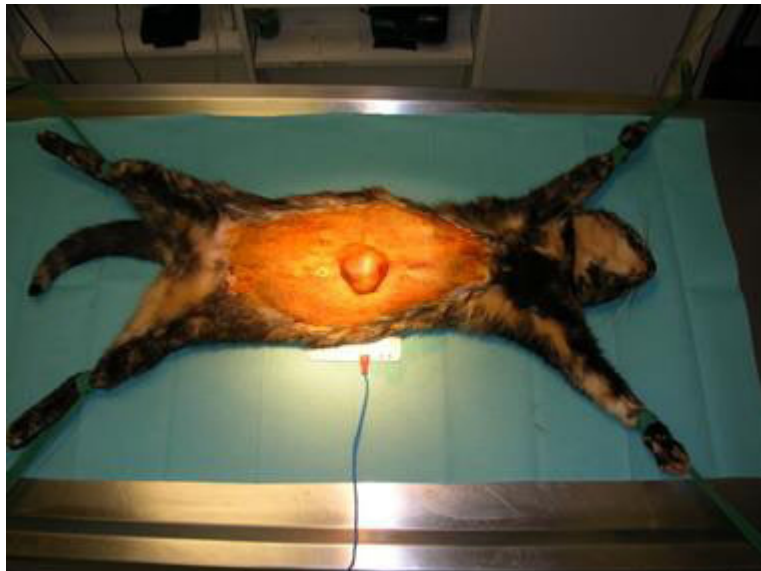


Figure n° 7 : Décubitus dorsal. Source n° 12

- En décubitus latéral pour la laparotomie par les flancs. Antérieurs étirés vers l'avant, postérieurs étirés vers l'arrière en décubitus latéral gauche.



Figure n° 8 : Décubitus latéral. Source n° 12

Si la contention péri-opératoire et l'installation sont faites en douceur et respectent les limites physiologiques des articulations de l'animal, le chat étant un animal d'une grande souplesse, il ne devrait pas avoir de DO consécutives à l'installation. En effet je n'en ai pas constaté sur les chattes de mes cas cliniques.

Les différentes techniques opératoires existantes sont :

- Laparotomie par la ligne blanche :

Une petite incision allant de deux à huit centimètres est effectuée selon les conditions sur la ligne blanche à partir de l'ombilic en direction caudal. Cette technique nécessite une chatte en décubitus dorsal.

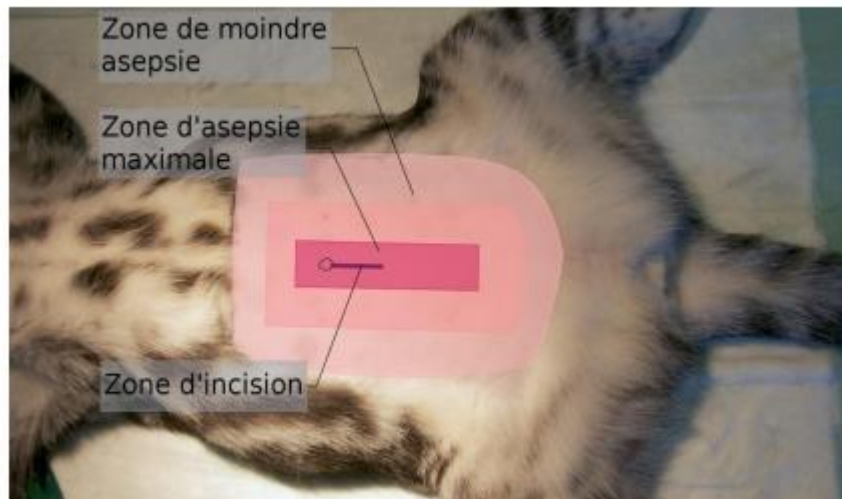


Figure n° 9 : Désinfection chirurgicale concentrique, du centre vers la périphérie de la zone opératoire. Source n° 4

Les muscles droit de l'abdomen se rejoignent sur la ligne blanche. Leurs incisions pourront créer des DO musculaires de ces muscles¹³.

Cette technique est la plus employée en France. Les temps de préparation et d'intervention sont les plus courts et elle permet une meilleure évaluation de l'utérus. L'incision étant petite, la suture sous cutanée n'est pas toujours effectuée, ce qui induit une plus grande fragilité des tissus de l'incision en post-opératoire.

¹³ Cf. Partie 2 – 3. Plans musculaires et tissus abordés lors de l'ovariectomie

- Laparotomie par les flancs :

Une incision sur le flanc droit en regard de l'ovaire est pratiquée et nécessite une chatte en décubitus latéral. Une seule incision permet l'abord des deux ovaires, un de manière directe et l'autre de manière indirecte. Cette technique est déconseillée chez les chattes obèses et se pratique surtout sur les chattes errantes car le risque d'éventration est diminué.

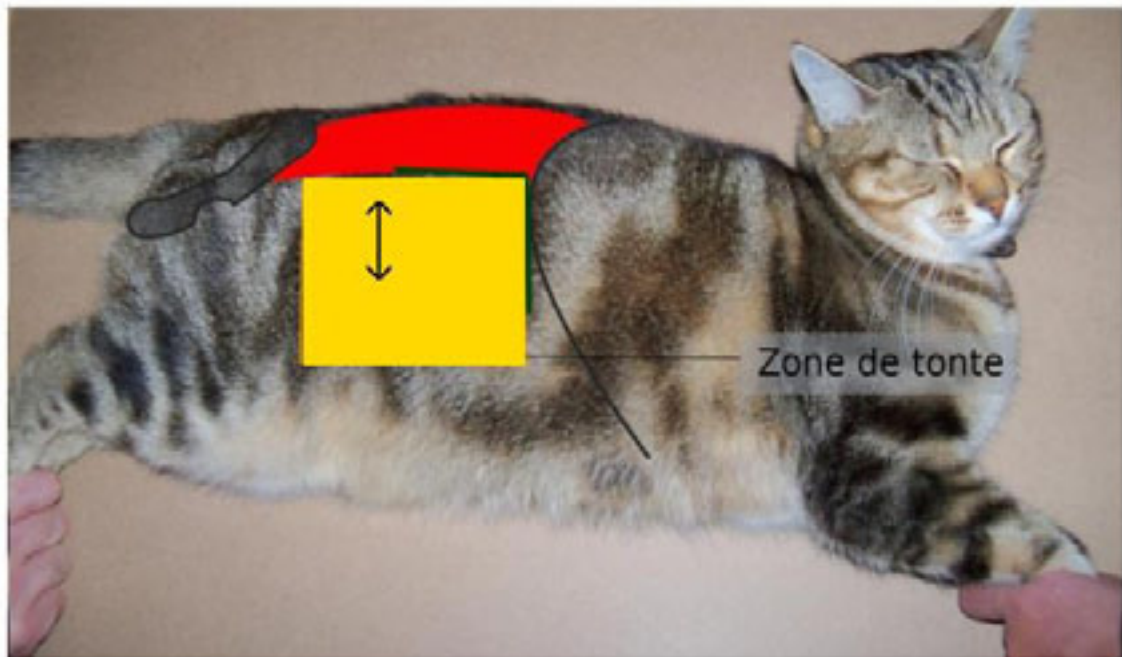


Figure n° 10 : Localisation de l'incision lors de laparotomie par les flancs.

Source n° 4 modifiée par Auteur

- Laparoscopie :

Plusieurs petites incisions sont effectuées autour de la ligne blanche pour laisser place à l'optique, aux pinces et à l'insufflation de monoxyde de carbone. La chatte est en décubitus dorsal.

Cette technique est encore très peu réalisée sur la chatte du fait de son petit format. Je la cite car elle existe mais plutôt à titre expérimental et je ne la développerai donc pas.

2.3. Le post-opératoire immédiat

Le réveil de la chatte se fera en cage, sous une lampe chauffante, pour éviter toute hypothermie. La chatte restera une journée en observation à la clinique pour s'assurer de son bon réveil puis pourra rentrer dans son foyer avec son pansement.

Des prescriptions d'antibiotiques et d'anti-inflammatoire seront faites. Une alimentation spécifique sera aussi prescrite.

En effet, comme déjà présenté, l'augmentation du poids corporel est une des principales conséquences de l'ovariectomie. Donc une alimentation surveillée en quantité et en qualité, une ration hypoénergétique et riche en protéine mais avec une quantité suffisante pour la satiété¹⁴ sera importante.

Les points seront retirés au bout de sept à dix jours après l'intervention, le port d'une collerette pourra être prescrit pendant ce laps de temps pour éviter tout léchage de la plaie.

¹⁴ Source n° 3 : «Encyclopédie de la nutrition clinique féline», Pascale Pibot, Vincent Biourge, Denise Elliott

2.3.1. Les antibiotiques

La prescription d'antibiotique suite à une ovariectomie est faite selon le protocole du vétérinaire mais pas systématique dans toutes les cliniques. Les antibiotiques peuvent avoir des effets indésirables sur la flore intestinale en la détruisant et en modifiant donc l'équilibre de cette flore qui a un effet direct sur le fonctionnement de l'intestin.

Son élimination se fait par voie rénale. Des dysfonctions de ces tissus peuvent apparaître suite à l'antibioprophylaxie opératoire et post-opératoire.

2.3.2. Les anti-inflammatoires

Des anti-inflammatoires pourront être prescrit (principalement des AINS) pendant cinq jours en relais de l'analgésie préopératoire mais aussi afin de limiter l'inflammation des tissus et obtenir une cicatrisation optimale¹⁵.

De prise orale, ces AINS pourront provoquer des irritations et des ulcérations gastro-intestinales d'autres effets indésirables ont été rapportés sur les reins et favorisant la nécrose des crêtes papillaires.

Cette prise d'anti-inflammatoire devra donc être bien dosée car un surdosage pourrait être délétère à la bonne cicatrisation des tissus, annihilant la réponse inflammatoire nécessaire à celle-ci.

Elle pourra créer des DO rénales, hépatiques et gastro-intestinales dans le même principe d'apparition de dysfonction que pour les anesthésiants.

¹⁵ Source n° 4 : «Réalisation d'un support pédagogique pour l'enseignement de la chirurgie à l'ENVN : l'ovariectomie de la chatte la castration du chat», F. Beugin, M. Pleven

3. Plans musculaires et tissus abordés lors de l'ovariectomie

Les différents tissus abordés puis coagulés et / ou recousus lors des interventions nous intéressent fortement en ostéopathie car des dysfonctions peuvent découler, de ces tensions, tractions, coagulations etc.

Pour la laparotomie, voici le schéma d'intervention avec les structures abordées :

- Incision de la peau de deux à huit centimètres en arrière de l'ombilic
- Dissection des tissus sous cutanés jusqu'à l'abord de la ligne blanche
- Section de la ligne blanche



Figure n° 11 : Identification de la ligne blanche. Source n° 4

- Isolement de l'ovaire et extériorisation de l'ovaire
- Infiltration du pédicule ovarien le plus souvent à la lidocaïne
- Trouver le plan du ligament large entre le mésovarium et le mésométrium
- Ligaturer le pédicule ovarien (clamp entre l'ovaire et le pédicule)
- Ligaturer la partie crâniale de l'utérus (clamp entre l'utérus et l'ovaire)
- Section du pédicule et donc du mésovarium dans lequel est le pédicule et du ligament propre de l'ovaire

- Vérification de l'hémostase
- Intériorisation du tractus génital
- Suture de la ligne blanche
- Suture exceptionnelle du tissu sous cutané si la graisse est trop abondante
- Suture de la peau

Pour l'abord par les flancs, le schéma sera identique sauf que l'incision cutanée se fera entre la dernière côte et la crête iliaque perpendiculairement aux lombes.

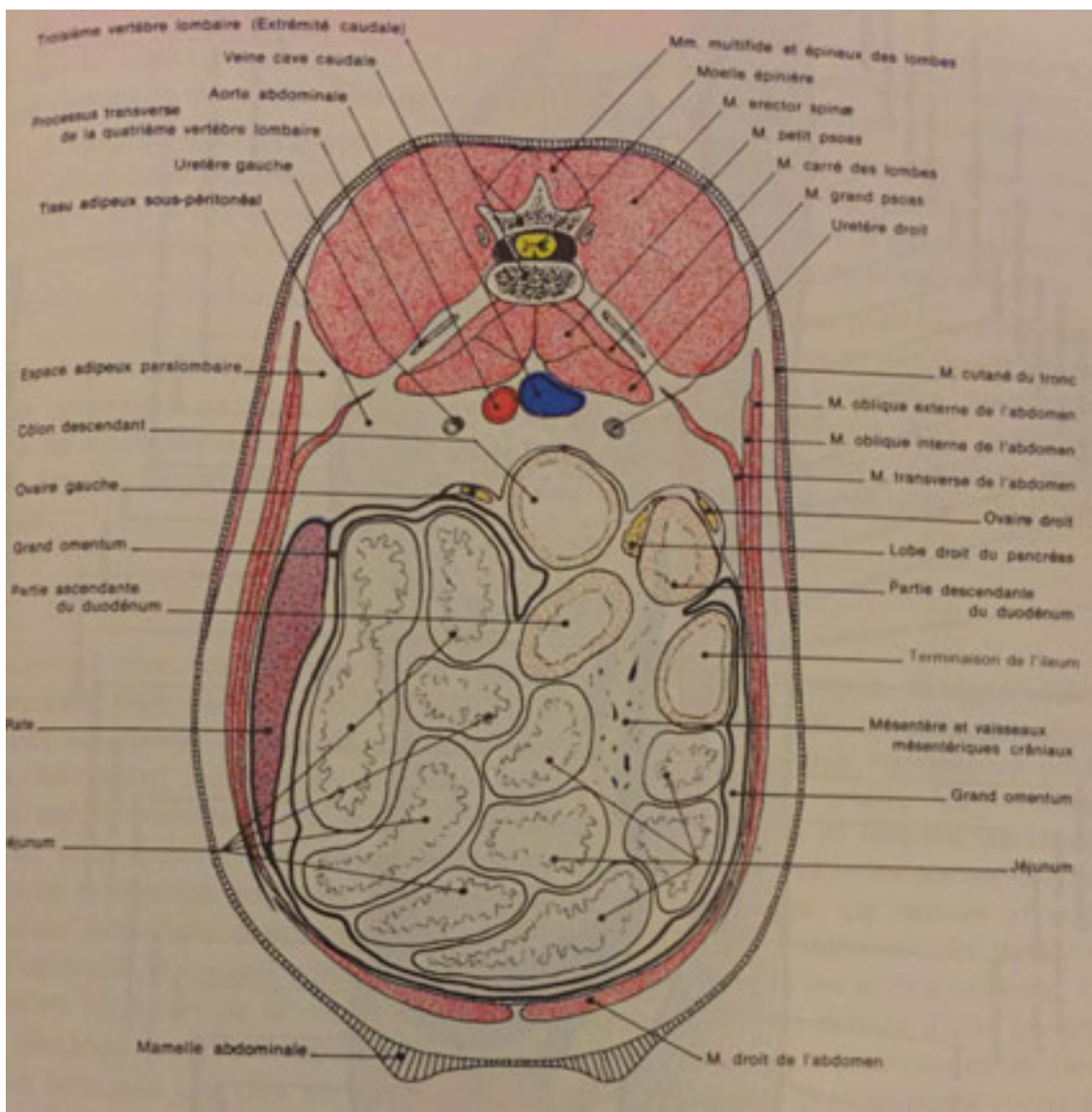


Figure n° 12 : Coupe transversale de l'abdomen d'une chatte. Source n° 13

Il y aura section du tissu sous-cutané graisseux, de trois couches musculaires : le muscle oblique externe en superficie, le muscle oblique interne de l'abdomen, et en profondeur le muscle transverse de l'abdomen et du péritoine.

L'extériorisation de l'ovaire et les ligatures serviront le même protocole que pour la laparotomie par la ligne blanche. Le péritoine sera suturé. La suture musculaire lors de la fermeture n'est pas systématique, le tissu sous cutané sera refermé et la peau suturée.

Pour la laparoscopie, voici le schéma d'intervention avec les structures abordées :

- Incision pour le placement de deux à trois trocarts sur la ligne médiane
- Dissection des tissus sous cutanés et section de la ligne blanche, placement des trocarts
- Insufflation de dioxyde de carbone
- Bascule légère du patient à droite et à gauche pour visualiser les deux ovaires
- Repérage de l'uretère
- Bascule à trente degré du côté droit pour l'exérèse de l'ovaire gauche
- Ligature puis section du pédicule ovarien gauche
- Ligature puis section du ligament suspenseur de l'ovaire gauche
- Ligature puis section de la trompe utérine gauche au plus proche de l'ovaire.
- Vérification de l'hémostase
- Extraction de l'ovaire gauche à travers un trocart
- Bascule à trente degré à gauche du patient pour l'exérèse de l'ovaire droit
- Procédure identique
- Extraction de l'ovaire gauche
- Exsufflation de l'abdomen
- Les trocarts sont enlevés
- Suture de la paroi abdominale pour chaque incision
- Suture sous cutanée pour chaque incision
- Suture de la peau pour chaque incision

Ces incisions de la peau et des muscles abdominaux pourront entraîner des DO neurologiques en lien avec les récepteurs de la peau¹⁶ et des DO musculaires et articulaires en liens avec les diverses insertions et terminaisons des muscles. Les diverses dissections autour de l'ovaire de la trompe utérine, du pédicule de l'ovaire et la section du ligament large etc. peuvent créer des DO fluidiques, neurologiques et mécaniques développées la partie suivante.

¹⁶ Cf. Partie 3 - 2.2. DO neurologiques

Partie 3 : Ostéopathie

Nous avons vu dans la première partie que la puberté chez la chatte se manifestait vers l'âge de six à neuf mois. Or avant la puberté, les ovaires n'ont pas de fonctions exocrine et endocrine. Ainsi le corps n'est pas encore sous dépendance œstrogénique.

Donc, une ovariectomie faite avant l'âge de la puberté chez la chatte impliquerait que l'opération ne crée pas de DO hormonales, sauf pour les hormones responsables de la fin de la croissance. Par contre une ovariectomie faite après créera des DO hormonales car l'organisme sera sous forte dépendance hormonale.

Je vais donc présenter ces DO hormonales dans le chapitre suivant, mais aussi les DO neurologiques, mécaniques etc. qui seront les conséquences possibles à une ovariectomie de convenance chez la chatte.

1. Analyse de cas pratiques

Lors de l'étude de ce mémoire, j'ai souhaité commencer mon travail en réfléchissant aux possibles DO en liens avec l'ovariectomie de la chatte afin de me donner un aperçu plus précis des ampleurs de ces conséquences. Puis, à l'aide d'un support écrit¹⁷ rédigé lors de mes recherches, j'ai fait un diagnostic ostéopathique à quatre chattes de type européen et d'âges différents ayant subi une ovariectomie par laparotomie sur la ligne blanche.

Ces cas cliniques m'ont servi à amener ma réflexion ostéopathique entre la réalité et la recherche.

En effet, l'ovariectomie entraîne des DO tissulaires, DO lombaires sacrées et crâniennes, mais aussi viscérales (rénales, hépatiques, intestinales etc.) sur le corps. J'ai constaté sur mes quatre cas des pathologies similaires (DO lombaires, DO sacrées, DO crânienne) mais aussi des pathologies différentes et liées, je pense, aux facteurs favorisant de leur mode de vie. Par exemple pour le cas de Prune : croquettes de moindre qualité, des DO foie et reins, pour le cas d'Holly : une DO colon et un état diarrhéique depuis la prise d'antibiotique.

Par contre je n'ai relevé aucune conséquence ostéopathique due à l'installation préopératoire.

Et sur les quatre chattes que j'ai pu observer : trois avaient de l'embonpoint mais seulement deux propriétaires sur quatre respectaient les prescriptions d'alimentation allégée.

J'ai traité les DO de chacun de ces cas cliniques et je vais maintenant vous présenter ma vision du traitement ostéopathique global de l'ovariectomie chez la chatte, en prenant pour exemple l'ovariectomie par laparotomie de la ligne blanche.

¹⁷ Annexe n° 6 : «Cas clinique : Conséquences ostéopathique de l'ovariectomie chez la chatte», Source : Auteur

2. Conséquences ostéopathiques de l'ovariectomie

Notre vision ostéopathique tel qu'enseignée à l'ESAO est basée sur des principes fondamentaux dont l'unité du corps fait partie.

En effet, en supprimant un organe, le corps entier va être impacté, et c'est cette vision ostéopathique de l'ovariectomie que je vais vous présenter.

Cette chirurgie va déclencher tout un ensemble de suites dysfonctionnelles ostéopathiques à court et moyen terme de prime abord. La section de la peau, des muscles, des moyens de soutien et des pédicules de l'ovaire vont provoquer des afflux d'informations, que le corps va devoir gérer et ceci afin de redonner l'homéostasie à l'organisme. Les trois voies de communications empruntées par le corps pour atteindre cet équilibre seront les voies :

- neurologiques
- immunologiques
- endocriniennes

Ensuite, à plus long terme, le corps va essayer de compenser cette perte d'un organe et mettre en marche des systèmes hormonaux de substitution.

Cette notion de temps étant difficile à présenter avec des dysfonctions ostéopathiques qui se croisent et s'emmêlent, je vais présenter un plan plus structuré en divisant les diverses DO en trois grandes parties :

- DO fluidiques
- DO neurologiques
- DO mécaniques

2.1. DO fluidiques

D'après Jean-Pierre Barral : *«le système circulatoire d'un organe (artères, veines et réseau lymphatique) doit permettre un échange liquidien optimal»*¹⁸.

Si la libre circulation est altérée, les tissus périphériques vont être, soit en hypoperfusion, soit congestionnés et la fonction circulatoire ne sera plus assurée.

Si les veines, artères et réseaux lymphatiques font partie du système circulatoire, les hormones se servent de cette circulation pour stimuler l'organe ciblé¹⁹.

Ainsi dans cette partie DO fluidiques, nous allons traiter les dysfonctionnements ostéopathiques vasculaires, lymphatiques et hormonaux en partant de notre dysfonction ostéopathique primaire ou DOP : l'ovariectomie.

Ceci tout en gardant à l'esprit que si l'ovariectomie est pratiquée avant la puberté, la mise en place des DO hormonales ne se fera pas car l'imprégnation œstrogénique forte du corps n'aura pas eu le temps de se faire.

¹⁸ Source n° 5 : «Manipulations vasculaires viscérales», Jean-Pierre Barral, Alain Croibier, 2009

¹⁹ Source n° 5 : «Manipulations vasculaires viscérales», Jean-Pierre Barral, Alain Croibier, 2009

2.1.1. DO vasculo-lymphatique

La section et la coagulation des artères, vaisseaux lymphatiques, ganglions lymphatiques ovariens et veines ovariennes qui cheminent ensemble dans le pédicule de l'ovaire vont créer des thrombus et sténoses de ces vaisseaux. Les petits capillaires, lésés lors de la dissection autour de l'organe, vont, avec la lésion des vaisseaux, créer un hématome local et une inflammation locale.

Or en ostéopathie, un des principes fondamentaux est «*le rôle de l'artère est suprême*»²⁰. Des vaisseaux absents vont créer un tissu périphérique en hypoperfusion locale tout d'abord, avec la sténose des vaisseaux alentours. Mais aussi avec une stase des toxines évacuées par les cellules par le stress de la dissection et par la section des vaisseaux lymphatiques.

Un état inflammatoire des tissus va alors s'installer, qui va s'auto-entretenir par la congestion des tissus et créer une douleur locale. Cet état inflammatoire au fil du temps va se résorber, mais l'hypoperfusion des tissus et la congestion auront contribué à former des adhérences.

Les adhérences utiles lors de l'inflammation pour le maintien et la cohésion des tissus vont être délétères à leur mobilité dès qu'un état de normalité aura été retrouvé.

²⁰ Source n° 6 : «Philosophie de l'ostéopathie», Andrew Taylor Still

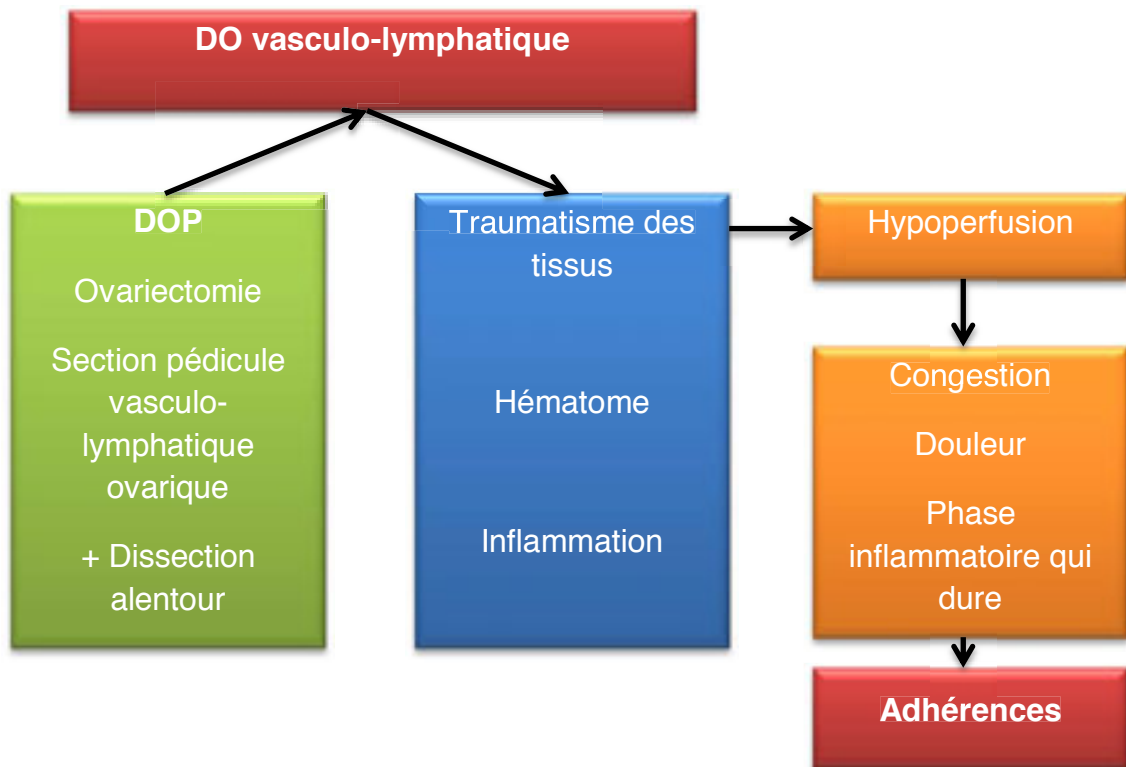


Figure n° 13 : schéma des DO vasculo-lymphatique. Source : Auteur.

Les tissus touchés par les adhérences et l'inflammation sont ceux en contact direct avec l'ovaire ou tr s proches et ceux lésés lors de la dissection.

Ce sont l'utérus par ses trompes utérines, le ligament large, la peau (localisation suivant l'incision), la graisse sous cutanée, le tissu musculaire abdominal, la partie descendante du duodénum, le pancréas (pour l'ablation de l'ovaire droit) et le colon descendant (pour l'ablation de l'ovaire gauche).

2.1.2. DO hormonales

En ostéopathie, nous sommes conscients que le corps est un ensemble d'organes qui travaillent de concert. L'un des premiers principes ostéopathiques est même l'unité du corps. En effet, *«l'organisme fonctionne comme une entité entière et indivisible. Toute perturbation se produisant dans une région déterminée du corps peut avoir des répercussions dans n'importe quelle autre région.»*²¹.

Le système endocrinien est le parfait exemple de cela. Les hormones vont être fabriquées à partir d'une glande endocrine, puis via la circulation sanguine, vont pouvoir toucher tous les organes du corps. Cet aspect de l'ovariectomie m'a beaucoup intéressée. On supprime une glande (l'ovaire) et les hormones (principalement les œstrogènes chez la chatte) qu'elle produit vont disparaître, pour l'ovaire, d'autres organes sont des producteurs d'œstrogènes, donc un taux sensiblement moindre reste produit par l'organisme.

Ce sont les conséquences de cette sensible diminution qui m'a intéressée. Car les hormones sont le parfait reflet de l'unité du corps grâce à leurs récepteurs spécifiques présents sur une grande partie d'autres tissus.

Avec ce raisonnement, j'ai essayé de trouver les conséquences ostéopathiques en lien avec la diminution du taux d'œstrogènes dans l'organisme.

Ces conséquences ostéopathiques se formeront à plus long terme. Comme je l'ai déjà explicité précédemment, les récepteurs spécifiques aux œstrogènes sont situés dans plusieurs organes et la diminution du taux ostrogénique dans le corps va créer des modifications au niveau de ces organes cibles. Cette diminution peut entraîner des dysfonctions ostéopathiques secondaires ou DOS à l'ovariectomie.

Je vais donc reprendre ces organes précités en possible dysfonction et développer leur chaîne dysfonctionnelle. Comme le raisonnement a déjà été décrit dans le chapitre précédent, pour ceci, je vais m'appuyer sur des schémas.

²¹ Source n° 7 : «Ostéopathie Principes et applications ostéoarticulaires», Olivier Auquier, 2007

- Dysfonctions ostéopathiques viscérale (DOV) estomac/foie

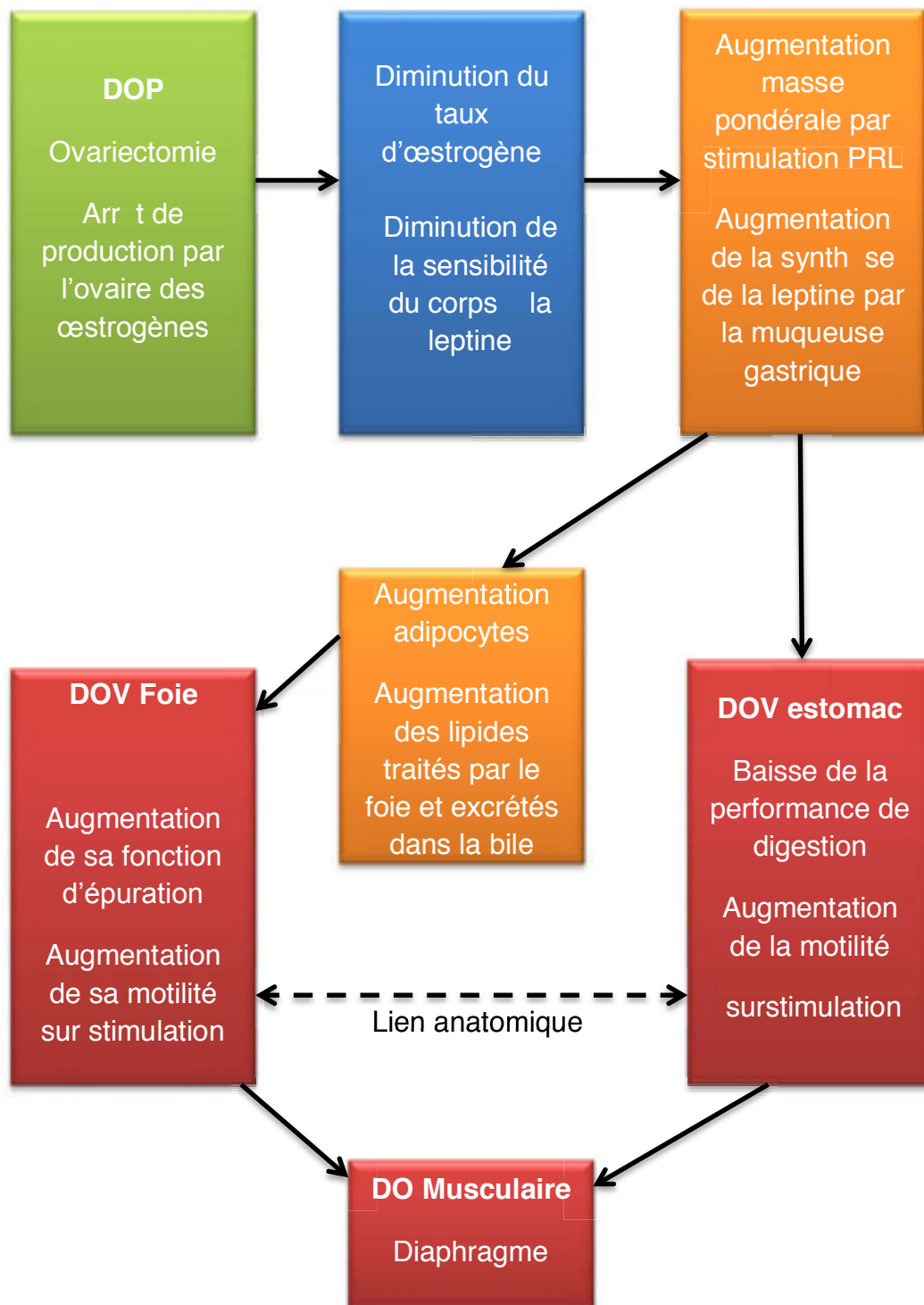


Figure n° 14 : schéma des DO viscérales foie / estomac. Source : Auteur.

On voit ici que lors de l'ovariectomie les organes mis en jeu sont l'estomac et le foie. Cela de par leurs liens fluidiques mais aussi de par leurs liens anatomiques.

En effet, ils sont reliés ensemble par le ligament hépato-gastrique mais ils sont aussi tous deux reliés au diaphragme, pour l'estomac par le ligament gastro-phrénique et pour le foie par le ligament coronaire, les deux ligaments triangulaires (droit et gauche) et le ligament falciforme. Ce lien anatomique avec le diaphragme peut, de par les dysfonctions du foie et de l'estomac, amener celui-ci aussi en restriction de mouvement.

- Dysfonctions ostéopathiques vésicales

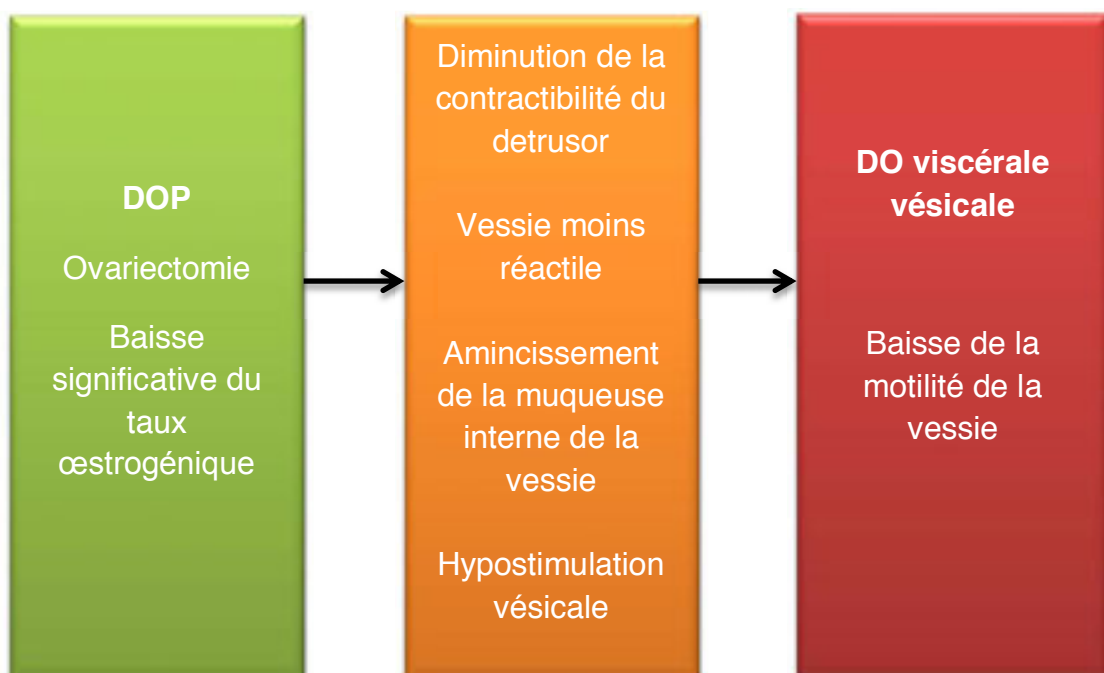


Figure n° 15 : schéma des DO vésicales. Source : Auteur.

- DO utérine

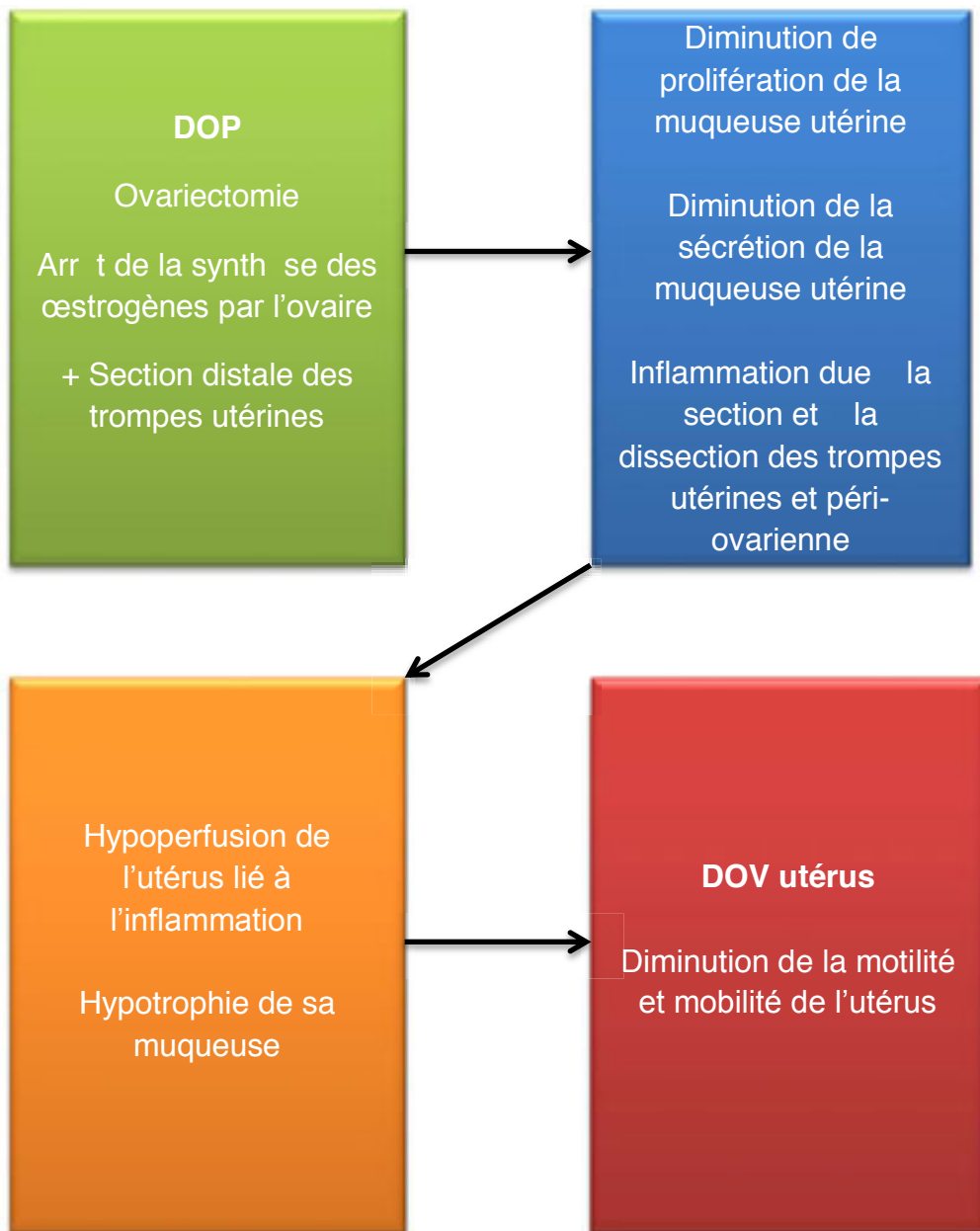


Figure n° 16 : schéma des DO viscérales utérus. Source : Auteur.

- DOV rénales / surrénaliennes

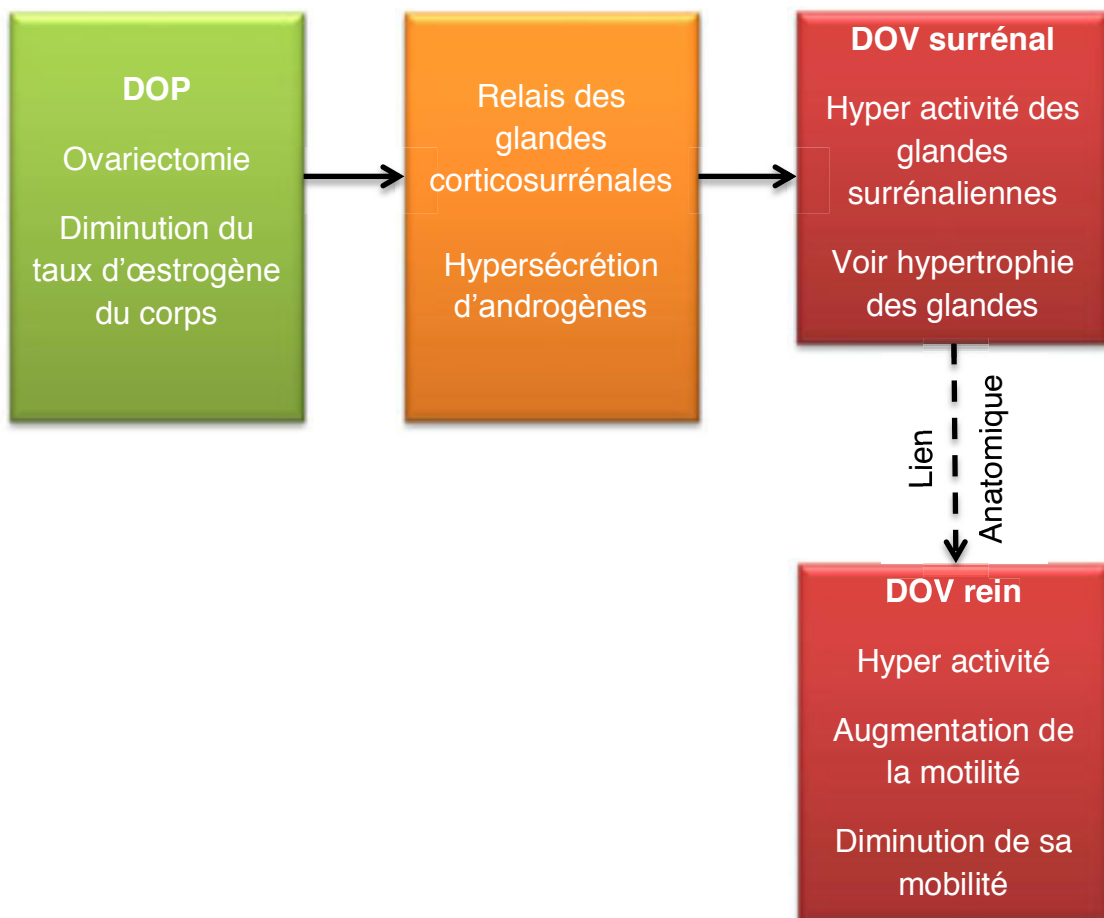


Figure n° 17 : schéma des DO viscérales rein. Source : Auteur.

Les glandes surrénales sont accolées à la face médiale des reins et ont des liens anatomiques très proches avec eux. Ainsi des glandes surrénales dont la motilité sera amplifiée de par leurs hyperstimulations créeront des DO des reins chez qui cette activité anormale se reflétera.

Si, poussé à l'extrême, le relais des glandes surrénales devient pathologique, comme dans la maladie surrénalienne du furet précitée, les glandes surrénales seraient très hypertrophiques et cette augmentation de volume se ressentirait directement sur les reins.

C'est l'effet thurgorr entraînant une mobilité réduite des reins, c'est-à-dire «*la capacité d'un organe à occuper le maximum de place dans une cavité sous l'effet de son élasticité et de son système vasculaire*»²², parfois au détriment de la place occupée par d'autres organes (ici le rein).

- DO crâniennes

Nous avons vu dans la première partie que le complexe hypothalamo-hypophysaire agissait sur la production œstrogénique ovarienne et que celle-ci effectuait un rétro contrôle sur celui-ci.

Une ablation des ovaires va entraîner une modification de ce cycle. En effet, les stimuli extérieurs vont continuer à influencer sur le complexe hypothalamo-hypophysaire et celui-ci va continuer à synthétiser la GNRH, FSH et LH afin de commencer un nouveau cycle sexuel. Or les ovaires n'existent plus, donc aucun rétrocontrôle ovarien œstrogénique ne leur sera fait.

On aura alors un dérèglement hormonal du système hypothalamo-hypophysaire pouvant entraîner des DO crâniennes. Ceci de par la position de l'hypophyse dans le crâne car la selle turcique du sphénoïde est tapissée par la lame inférieure de la tente de l'hypophyse qui enveloppe l'hypophyse et la tige pituitaire.

L'os sphénoïde et les sutures qui le maintiennent aux os adjacents pourront donc être en DO en inspiration ou en expiration.

²² Source n° 8 : «De nouveaux éléments pour comprendre la FTM», A. Boisseleau

2.1.3. Conséquences sur la circulation du LCR

Le liquide céphalo-rachidien est un liquide biologique transparent contenu dans les méninges entre la pie-mère et l'arachnoïde. Il est sécrété par les plexus choroïdes puis résorbés dans les espaces sous arachnoidiens crâniens. Il baigne le cerveau et la moelle épinière.

Selon la théorie de W.G. Sutherland, et son concept de tension réciproque des membranes, la libre circulation du LCR fait partie intégrante du mouvement respiratoire primaire ou MRP, travaillé en technique crânio-sacrée.

«Permettre à la fonction vitale interne de manifester sa puissance infaillible, plutôt que d'appliquer une force aveugle venue de l'extérieur»²³.

Ces techniques prennent en compte le crâne et le sacrum car ce sont les deux extrémités les plus facilement ressenties de la moelle épinière. La circulation fluide du MRP doit être la plus harmonieuse possible, une DO crânienne se répercutant sur le sacrum et vice-versa.

Dans le cas de l'ovariectomie, le crâne via le complexe hypothalamo/hypophysaire (donc l'os sphénoïde) et le sacrum via les émergences des nerfs du plexus pelvien peuvent être amenés à être en mouvement dysfonctionnel.

Le LCR aura alors une circulation bien moins fluide et ne pourra remplir correctement ses rôles.

²³ Source n° 9 : «La coupe crânienne», WG. Sutherland, 2002

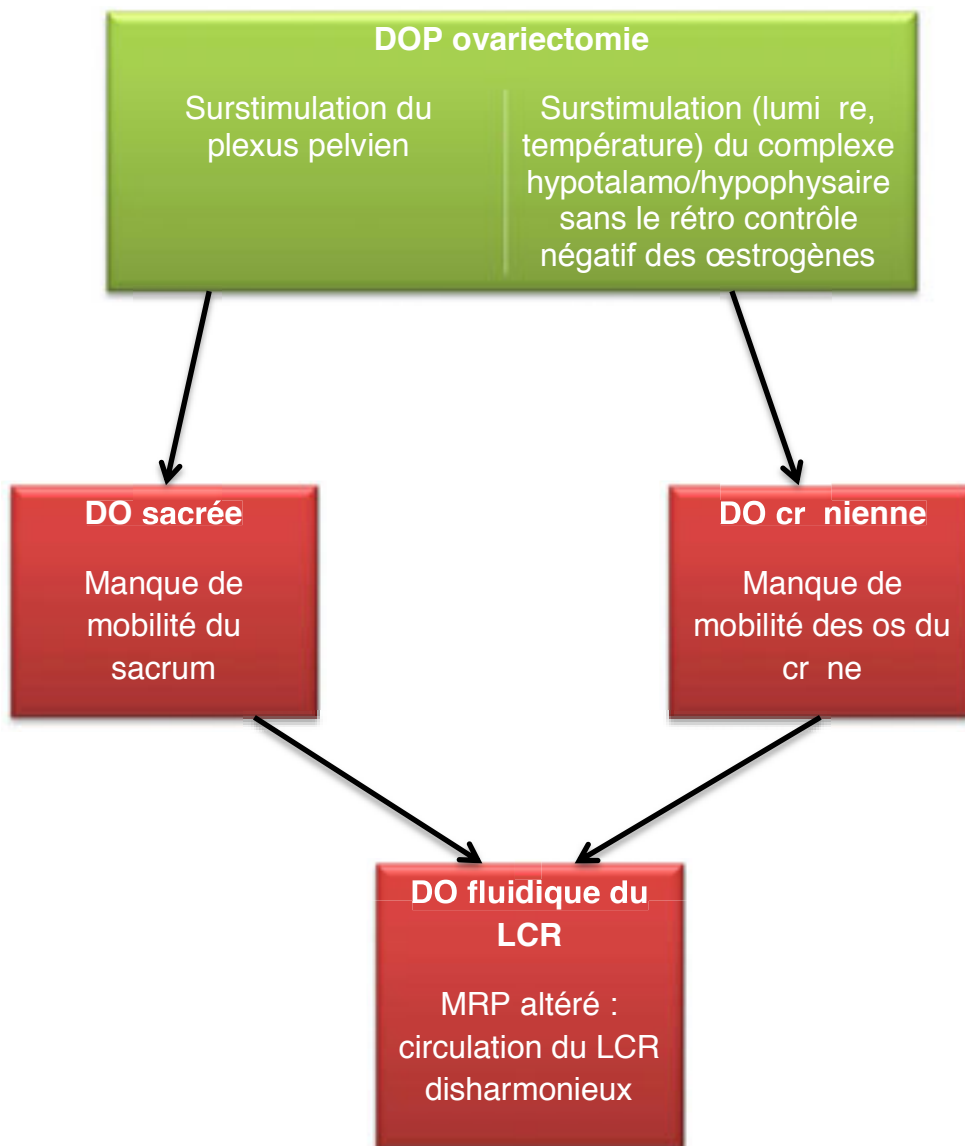


Figure n° 18 : schéma des DO fluidiques du LCR. Source : Auteur.

2.2. DO neurologiques

Lors de l'ovariectomie, la section du pédicule nerveux et les lésions des tissus adjacents provoqués par la dissection vont induire une augmentation au niveau segmentaire collecteur et provoquer un dépassement du seuil de la réactivité.

Ce «*segment facilité*»²⁴ va être bien plus sensible à tout stimulus additionnel car son seuil de tolérance aura été abaissé.

On pourra alors trouver en regard de ce segment des DO vertébrales associées, définies comme des DO vertébrales centripètes²⁵.

La section du pédicule ovarien provoque la lésion des nerfs qui forment le plexus ovarique qui lui provient du plexus mésentérique caudal (fibres orthosympathiques) et du plexus pelvien (fibres parasymphathiques). Le plexus mésentérique caudal est situé sous les lombaires L2, L3, L4 et le plexus pelvien est situé sous le sacrum : S1, S2, S3.

²⁴ Source n° 10 : «Bases physiologiques de l'ostéopathie», Professeur Irvin M. Korr, 1982

²⁵ Source n° 7 : «Ostéopathie Principes et applications ostéoarticulaires», Olivier Auquier, 2007

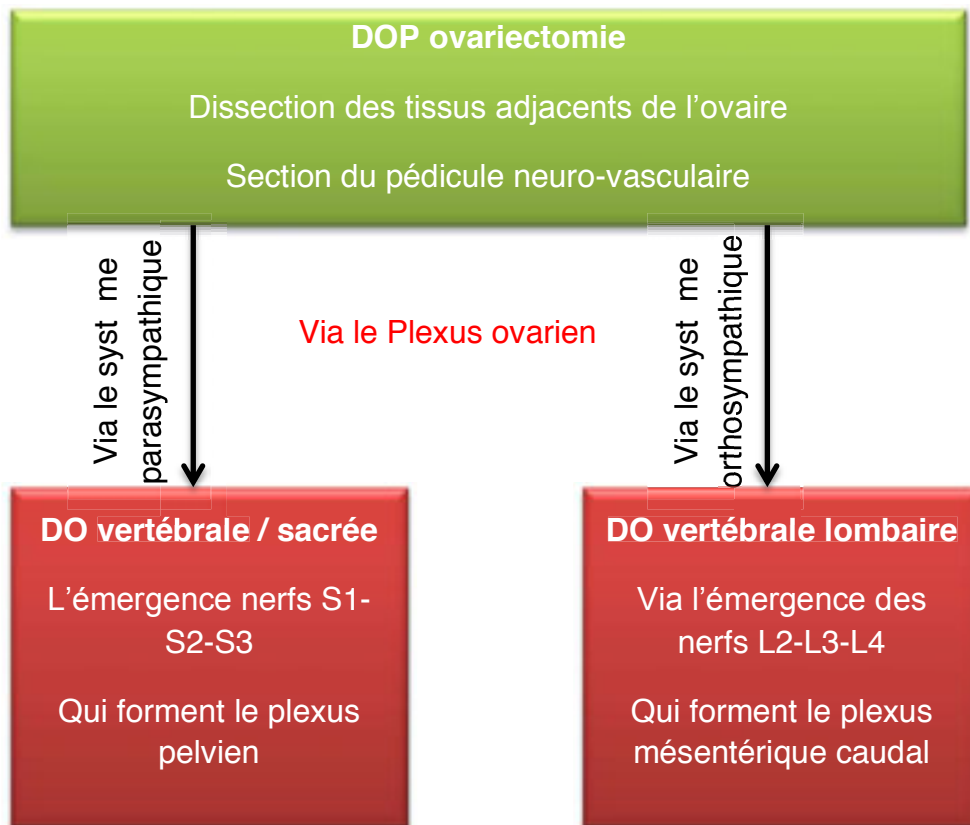


Figure n° 19 : schéma des DO neurologiques. Source : Auteur.

La section de la peau et de ses divers récepteurs va aussi créer des DO neurologiques.

En effet la peau est composée de divers récepteurs :

- Récepteurs de Vateur Pacini : sensibles la pression et la déformation
- Récepteurs de Krause : sensibles la chaleur
- Récepteurs de Ruffini : sensibles aux étirements persistants
- Disques tactiles de Merckel : sensibles la pression
- Récepteurs de Miesmer : sensibles au contact

Ces récepteurs vont percevoir les lésions de la peau (section, électrocoagulation, écartement) et vont les transmettre à la moelle épinière par le biais d'influx nerveux.

Ces stimuli vont créer en réponse :

- soit une hyperstimulation de ces récepteurs, donc un abaissement de leurs seuils de réactivité et ainsi une hypersensibilité cutanée.
- Soit, une saturation de ces récepteurs par le trop d'informations et donc une hyposensibilité cutanée.

2.3. DO mécaniques

L'ovariectomie pratiquée en laparotomie, peut avoir un abord par la ligne blanche ou par les flancs. Ces deux abords vont voir l'incision puis la suture de :

- soit le muscle grand droit de l'abdomen pour l'abord par la ligne blanche.
- soit les muscles abdominaux obliques internes, externes et les muscles transverses de l'abdomen pour l'abord par les flancs.

Pour les deux types d'abord, le ligament large sera sectionné au-dessus de l'ovaire. Ces lésions de tissus vivants vont provoquer des réactions tissulaires telles que contractures des muscles et tensions des ligaments. Et ces réactions peuvent provoquer des dysfonctions ostéopathiques articulaires ou DOA et des dysfonctions ostéopathiques tissulaires ou DOT.

La prépondérance du système musculo-squelettique est un des premiers principes d'Andrew Taylor Still, fondateur de l'ostéopathie.

Toujours d'après l'enseignement d'AT. Still, la structure gouverne la fonction.

Le système musculo-squelettique est la charpente du corps, nous avons bien vu que les dysfonctions fluidiques, neurologiques allaient entraîner des DOA (hormones et crâne, nerfs et sacrum...) et de même, les DO musculo-squelettiques vont entraîner des DO viscérales, fluidiques etc.

Je vais donc vous présenter, toujours à l'aide des schémas, les principales DO mécaniques consécutives à l'ovariectomie chez la chatte.

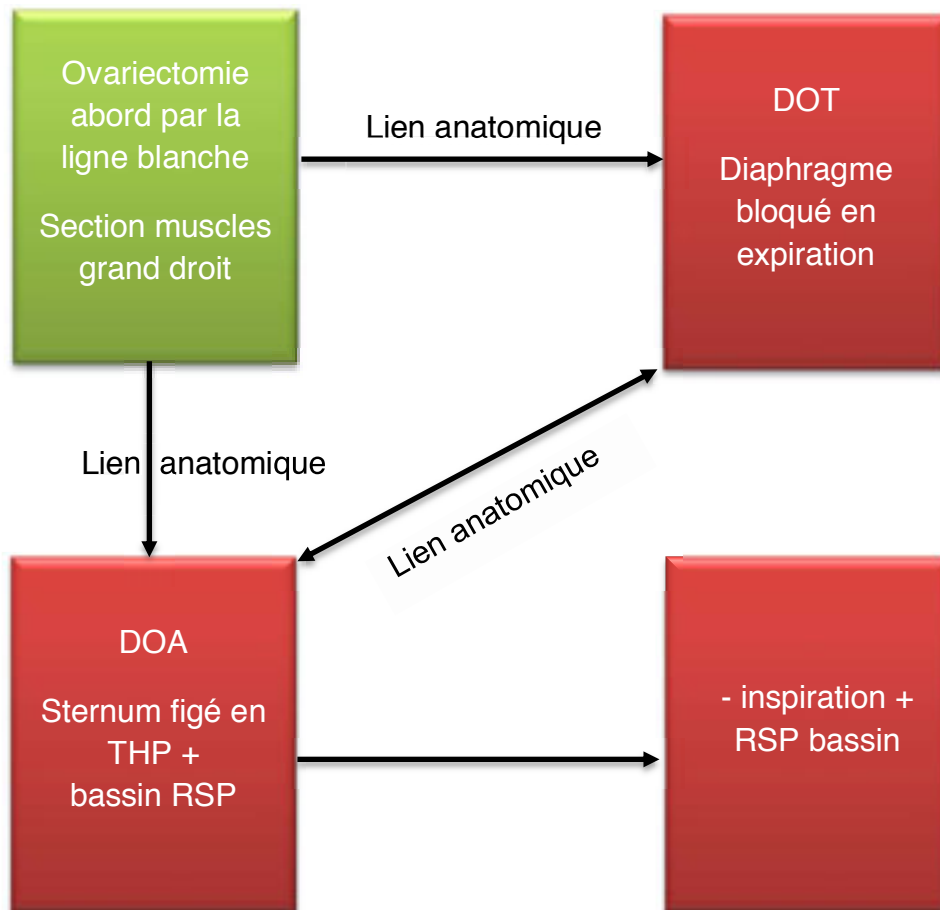


Figure n° 20 : schéma des DO post ovariectomie par la ligne blanche.

Source : Auteur.

Les muscles grand droit (pour rappel : insertion : face ventrale du sternum et cartilages costaux, terminaison : bord crânial de l'os pubis) lésés vont voir des réactions tissulaires qui vont jouer sur leurs insertions, le sternum et le bassin, pouvant entraîner des DO secondaires sur la mobilité de ces os, bloquant le sternum en THP et le bassin en RSP.

Or le diaphragme poss de une insertion lui aussi sur le sternum (face dorsale du processus xypho de), il sera lui aussi impacté par une DOA du sternum, entra nant un diaphragme « bloqué » en expiration.

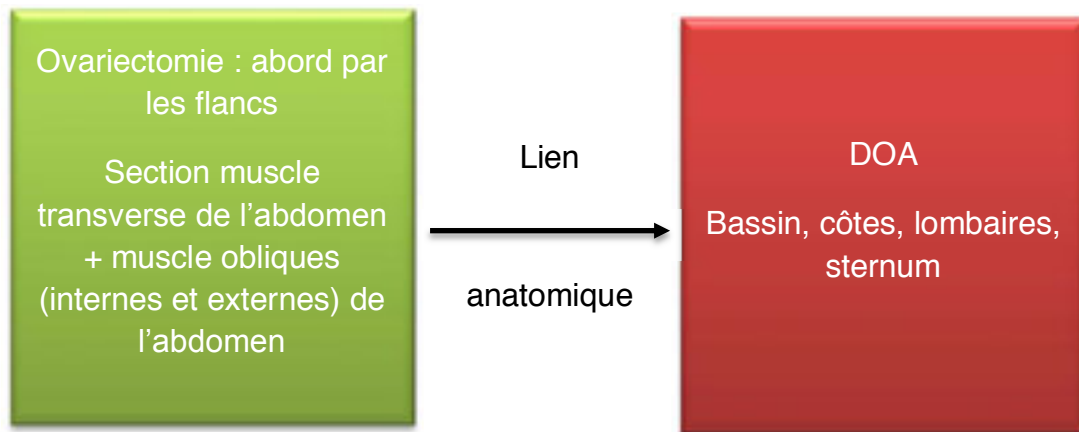


Figure n° 21 : schéma des DO post ovariectomie par les flancs.

Source : Auteur.

Les muscles transverses de l'abdomen (pour rappel : insertion : cartilages costaux huit dix-huit, face ventrale des processus transverses lombaires, terminaison : processus xiphoïde du sternum, ligne blanche et arcade inguinale), oblique interne de l'abdomen (pour rappel : insertion : arcade inguinale, EIVC et terminaison : tendon pré-pubien via la ligne blanche, cartilages costaux quatorze dix-huit) et les muscles obliques externes de l'abdomen (pour rappel : insertion : quart ventral de la face latérale des côtes cinq dix-huit, terminaison : EIVC, fascia thoraco lombaire, ligne blanche, tendon pré-pubien) lésés lors de l'intervention vont aussi avoir des réactions tissulaires qui vont jouer sur leur insertion : le bassin via l'EIVC et le tendon pré-pubien, les lombaires, les côtes et le sternum les bloquant en :

- RSP pour le bassin
- RSP pour les lombaires
- THP pour les côtes
- THP pour le sternum

Provoquant une flexion de rachis et via le lien des côtes et du sternum pouvant emmener le diaphragme en dysfonction.

Les muscles vont aussi être mis en jeu lors d'un abord par la ligne blanche de par leurs insertions sur la ligne blanche qui va être lésée lors de l'incision.

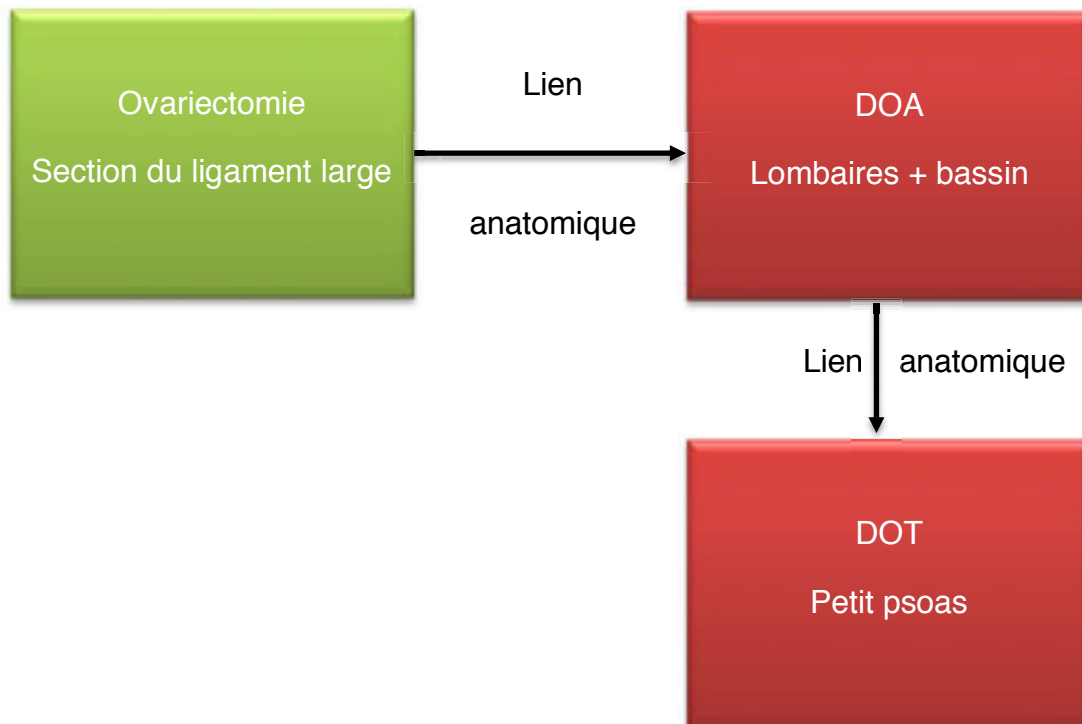


Figure n° 22 : schéma des DO suite la section du ligament large.

Source : Auteur.

Le ligament large, plus exactement le mésovarium crânial qui soutient l'ovaire va être sectionné lors de l'ovariectomie et est appendu sous les troisi mes et quatri mes vert bres lombaires. Cette section pouvant entra ner des DO de ces vert bres via les voies de communication centrip tes déj traitées mais aussi des DOT des muscles petit psoas par exemple via leurs insertions en sous lombaires (pour rappel insertion : face ventrale des corps de T15 L6 et terminaison : tubercule du petit psoas sur l'os coxal). Pouvant entraîner un muscle en dysfonction, créant un rachis en flexion avec une RSP de bassin et une RSA des lombaires.

Les DO fluidiques et neurologiques cités avant vont aussi jouer un rôle dans les DO vertébrales lombaires²⁶.

²⁶ Cf. Partie 3 – 2.2. DO neurologiques

3. Traitement ostéopathique

Toutes ces dysfonctions ostéopathiques, dont le listing n'est pas exhaustif (seul le corps sait), vont pouvoir être traitées avec des manipulations ostéopathiques.

Chez le chat, ces traitements se feront sous la forme de testing un peu plus appuyés pour les structures ostéo-articulaires, de crânien et de manipulations viscérales.

3.1. Traitement ostéo articulaire

Nous avons vu précédemment que les structures ostéoarticulaires les plus touchées par les différents tissus en lien avec l'ovariectomie sont le sacrum et les lombaires.

Je vais donc proposer un plan de traitement type pour ces deux structures adapté au chat.

- Les lombaires : un traitement tissulaire sera privilégié chez le chat, la vertèbre en dysfonction entre le pouce et l'index, et on l'emmènera progressivement sur l'axe de sa dysfonction. On peut induire une légère RSP du bassin et une RSA des vertèbres thoraciques, une ouverture des facettes articulaires et ce, avec son autre main placée sous l'abdomen en regard des thoraciques.
- Le sacrum : le testing du sacrum s'effectue avec deux à trois doigts (selon la grosseur du chat) posé sur les ailes du sacrum. On va le tester dans un plan sagittal (RSA, RSP) et dans un plan frontal (RFG, RFD).

Le traitement ostéopathique se fera en un testing plus appuyé dans le sens de la dysfonction.

3.2. Traitement viscéral

Le traitement viscéral que ce soit pour les reins, le foie, l'estomac, le colon se fera selon différentes techniques que l'on pourra utiliser seule ou combinées.

- L'effleurement va agir sur les nerfs peauciers en lien avec le plexus nerveux central. Les mouvements d'effleurement seront faits du bout des doigts, dans un sens circulaire puis dans l'autre, permettant de relancer la fonction de l'organe.
- Le vibratoire va s'effectuer toujours du bout des doigts en « petit tapotements » en regard de l'organe à traiter, il permet de relancer la fonction de l'organe.
- La palpation pour les organes mobiles et en lien direct à la palpation permet de mobiliser doucement l'organe en dysfonction et de lui redonner sa mobilité.
- Le «still-point» : on va bloquer le mouvement intrinsèque de l'organe qu'on aura au préalable augmenté au maximum, le temps de une à deux respirations jusqu'au «still-point» puis relâcher doucement afin que l'organe retourne passivement à sa place afin de regagner de l'amplitude de mouvement.
- L'écoute tissulaire : les doigts sur l'organe, on va mobiliser l'organe et l'écouter, il va se déverrouiller sous nos doigts.

3.3. Traitement crânien

Pour le traitement crânien, on viendra placer nos mains de chaque côté de la tête du chat, pouces en avant de l'oreille, index et majeur en avant de façon à ressentir l'ouverture et la fermeture des différentes sutures crâniennes. Le mouvement doit être ample et régulier.

Le traitement consistera à harmoniser ce mouvement.

On pourra aussi traiter le MRP grâce à l'axe cranio-sacré. Ce traitement s'effectuera à une main, les doigts plats sur le crâne entre les deux oreilles et l'autre main à plat sur les ailes du sacrum. Le mouvement doit être ample et régulier, aller et venir entre le crâne et le sacrum sans interruption.

Conclusion

Lors de ce travail, j'ai pu me rendre compte de l'étendue des dysfonctions ostéopathiques que peut engendrer une ovariectomie chez la chatte. Et ce dans tous les systèmes, du système ostéo-articulaire au fluïdique. Le tout continu donc de fonctionner, mais avec beaucoup de répercussions et aussi quelques compensations. Le travail ostéopathique ayant vraiment sa place dans la prise en charge des conséquences de l'ovariectomie de convenance chez la chatte, il serait intéressant de poursuivre cette réflexion sur d'autres espèces animales.

En effet, au commencement de ce mémoire, mon objectif était de traiter l'ovariectomie de convenance chez la chatte, la chienne et la jument : trois espèces très différentes morphologiquement mais aussi physiologiquement.

Ceci afin de traiter les conséquences ostéopathiques générales à l'ovariectomie quelle que soit l'espèce.

Malheureusement, le manque de temps afin de traiter en profondeur les trois sujets à conduit au seul traitement de l'espèce féline, mais je me suis intéressée à travers mes recherches aux différences de morphologies et de physiologies inter-espèces.

En effet, la structure interne de l'ovaire de la jument est à l'opposé de celle de la chienne et de la chatte et le cycle ovarien des trois espèces est très différent²⁷.

En voici quelques exemples :

La chatte est sous forte imprégnation œstrogénique, mais sans coït reçoit très peu de progestérone, la jument et la chienne sont sous imprégnation œstrogénique mais aussi sous forte dépendance de la progestérone.

Or, Les domaines récepteurs aux œstrogènes ont une bonne homologie inter-espèces, ainsi les études fondées sur la ratte et la femme ménopausée ont pu servir de base à l'édition de ce mémoire.

²⁷ Annexe n° 7 : «Particularités anatomiques chez la jument et la chienne», Source : Auteur.

Il serait donc intéressant de comparer les récepteurs à la progestérone et de voir selon la physiologie de chaque espèce quelles dysfonctions ostéopathiques peuvent en découler.

En effet, chez la chienne par exemple, des études montrent que 10% des chiennes ovariectomisées de moyenne à grande taille développent une incontinence urinaire²⁸, est-ce dû à la forte baisse d'imprégnation tissulaire à la progestérone qui, on le sait à des récepteurs urétéraux²⁹ ? Ou à la morphologie du bassin des chiennes de grande taille ?

Il serait donc intéressant de continuer cette étude sur l'ovariectomie pour d'autres espèces afin de voir les conséquences ostéopathiques diverses que peuvent apporter les différences physiologiques et morphologiques inter-espèces.

²⁸ Source n° 11 : «Contribution à l'étude de l'activité alpha-bloquante de la nicergoline et de l'alfuzosine sur le bas de l'appareil urinaire de l'espèce canine», François Van Kote

²⁹ Source n° 11 : «Contribution à l'étude de l'activité alpha-bloquante de la nicergoline et de l'alfuzosine sur le bas de l'appareil urinaire de l'espèce canine», François Van Kote

Annexes

Annexe n° 1 : «Obésité chez les carnivores domestiques», L. Martin

Obésité chez les carnivores domestiques

L. MARTIN : Docteur vétérinaire, Maître de conférences.

(lmartin@vet-nantes.fr)

Laboratoire des dosages hormonaux, École nationale vétérinaire de Nantes, Atlanpole-la Chartrerie, BP50707, 44307 Nantes cedex 3, France.

L'obésité est une véritable maladie dont les propriétaires et les vétérinaires ignorent le plus souvent la portée. La prise en charge d'un animal obèse est donc un véritable acte médical ! Le traitement de l'obésité repose essentiellement chez l'animal sur la mise en place d'un régime hypoénergétique adapté. Les échecs thérapeutiques sont le plus souvent liés à une mauvaise évaluation de la situation clinique de l'animal et à la sous-estimation de la complexité des dysendocrinies associées au surpoids. L'utilisation correcte des aliments hypoénergétiques relève donc de la compétence stricte du vétérinaire. Le choix judicieux de ceux-ci permet leur utilisation sans risque sur de longues périodes et, comme dans beaucoup d'autres situations, il convient de limiter l'automédication.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Obésité, Dysendocrinie, Castration, Nutrition, Régime hypocalorique, Allocation énergétique

■ GÉNÉRALITÉS

La prévalence de l'obésité chez les carnivores domestiques est en augmentation^[1-3], il suffit de regarder les animaux qui entrent dans les salles de consultation pour le constater. Chez l'homme, l'obésité est devenue l'affection nutritionnelle la plus fréquente et sa progression en France semble identique à celle observée aux États-Unis voilà 30 ans. Par « contagion », les animaux familiers sont à leur tour touchés par ce fléau du siècle^[4].

Lutter contre l'obésité ne procède pas de préjugés esthétiques car les conséquences à long terme de cette maladie sont considérables. C'est pourquoi, la connaissance précise de sa pathogénie et des composantes sociales et comportementales qui l'accompagnent est indispensable à la réussite du traitement, mais aussi à sa prévention, afin d'éviter son installation définitive.

ÉTIOLOGIE DE L'OBÉSITÉ

Pour les nutritionnistes, l'obésité résulte initialement d'un déséquilibre : l'individu

ingère une quantité d'énergie qui excède ses besoins énergétiques et cette énergie est stockée dans un tissu particulier, le tissu adipeux, qui présente la particularité de croître indéfiniment. À l'origine, ce mécanisme était indispensable à la survie de l'espèce. Cette adaptation permettait de survivre lors de périodes de disettes et d'assurer la fonction de reproduction. Néanmoins, la situation est différente pour les carnivores domestiques pour lesquels l'accès à la nourriture est devenu quotidien et pléthorique ! Quand l'apport énergétique excède la dépense, l'organisme inexorablement stocke cet excès sous forme de triglycérides, ce qui conduit à une augmentation de la masse adipeuse (Fig. 1).

D'autres facteurs viennent aggraver ou compliquer ce mécanisme. Chez le chien, des facteurs génétiques semblent impliqués, avec une tendance à la sélection d'animaux « lourds » (labradors, rottweillers...) [5]. Chez certains individus, on rapporte également l'existence d'un génotype particulier dit « d'épargne » ou « économe » qui augmente la susceptibilité à l'obésité et ne permet pas à l'organisme de s'adapter face à des excès



Figure 1 L'excès pondéral peut être très important chez les animaux de compagnie. Ce chat dont le poids normal était estimé à 4,5 kg pesait au moment de la consultation 11 kg.

d'apport énergétique. Ce contexte génétique favorable est parfois accompagné d'un environnement familial (psychologique) prédisposant où l'apport alimentaire rime avec affection et hédonisme.

OBÉSITÉ ET COMORBIDITÉS

La prévention et le traitement de l'obésité ne sont pas des préoccupations esthétiques, car il existe un réel risque médical associé au

TABLEAU 1. — AFFECTIONS ASSOCIÉES À L'OBÉSITÉ CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES (D'APRÈS [1])

Désordres métaboliques	Hyperlipémie/dyslipidémies Résistance à l'insuline/intolérance au glucose Lipidose hépatique
Endocrinopathies	Hypothyroïdie Diabète sucré Insulinome Hyperadrénocorticisme Augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine
Affections ostéoarticulaires	Arthrose Dysplasie de la hanche Ostéochondrose Rupture du ligament croisé Hernie discale
Affections respiratoires	Collapsus trachéal Dyspnée Obstruction des voies aériennes supérieures (brachycéphales) Paralysie laryngée
Affections cardiaques	Hypertension Hypertrophie cardiaque (gauche) Augmentation de la volémie
Maladies de l'appareil urogénital	Modifications de la structure rénale Augmentation de la filtration glomérulaire Glomérulonéphrite Insuffisance rénale chronique Incontinence urinaire Urolithiases Dystocies
Cancers	Cancer mammaire
Altérations fonctionnelles	Inflammation systémique chronique (augmentation de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, <i>tumor necrosis factor</i> α , interleukines 1 et 6...) Augmentation de la production des facteurs pro-oxydants Intolérance à l'effort Intolérance à la chaleur Diminution de la compétence immunitaire Augmentation des affections cutanées Augmentation du risque anesthésique Diminution de l'espérance de vie

surpoids. Chez l'homme, la terminologie utilisée est le « syndrome métabolique » qui associe obésité, insulino-résistance, hypertension et maladies cardiovasculaires. Ces affections, en particulier l'insulino-résistance, et les maladies cardiaques sont décrites chez le chien et le chat (Tableau 1). On trouve également chez les animaux familiers obèses une incidence accrue d'affections ostéoarticulaires (rupture du ligament croisé antérieur, hernie discale chez les races chondrodystrophiques, dysplasie de la hanche) [1].

Au-delà de ces effets particuliers, l'obésité doit être considérée comme un processus pathologique systémique. Le tissu adipeux hypertrophié sécrète une grande variété de molécules biologiquement actives agissant, chez l'animal sain, pour prévenir l'accumulation délétère des triglycérides dans l'organisme et limiter l'insulino-résistance [6]. Mais ce mécanisme, initialement à but protecteur, finit par avoir un effet préjudiciable pour la santé. On considère

actuellement que l'obésité fait partie des syndromes inflammatoires chroniques, notamment avec l'augmentation de la sécrétion de deux cytokines pro-inflammatoires, le *tumor necrosis factor* (TNF) α et l'interleukine (IL) 6, qui sont impliqués dans la pathogénie du diabète induit par l'obésité.

L'obésité est donc un processus pathologique grave qui aboutit à terme à des modifications morbides plus ou moins importantes et qui diminue l'espérance de vie des animaux comme celle de l'homme (Tableau 1).

MODIFICATIONS HORMONALES ET OBÉSITÉ

Les bilans hormonaux réalisés chez un individu obèse sont susceptibles de montrer des modifications de nombreux systèmes endocriniens [7].

FONCTION CORTICOSURRÉNALIENNE

L'obésité semble associée à un déficit en *corticotropin releasing hormone* (CRH) impliqué dans la régulation de la balance énergétique. Il existerait d'autre part une réponse exacerbée de l'axe hypothalamo-corticosurrénalien (augmentation de l'*adrenocorticotrophic hormone* [ACTH] et des glucocorticoïdes) lors d'administration de CRH chez le sujet obèse, mais les résultats demeurent contradictoires. La sécrétion de cortisol n'est augmentée chez le sujet obèse que lors d'excès adipeux viscéral, ce qui intervient dans le syndrome métabolique. Néanmoins, il apparaît de plus en plus que les liens entre obésité et cortisol sont essentiellement liés à des anomalies des rythmes de sécrétion journalière [8].

FONCTION SOMATOTROPE

HORMONE DE CROISSANCE (GH) ET FACTEURS INSULINE-LIKE

L'obésité, en dehors de l'acromégalie, est souvent associée à une diminution de la sécrétion de GH [9]. Parmi les facteurs, on trouve l'augmentation de la concentration en acides gras libres plasmatiques et l'hyperinsulinémie. La restauration de la sécrétion de GH pourrait survenir après un régime de longue durée et une perte de poids importante. Malgré cela, la sécrétion d'*insulin-like growth factor* (IGF) 1 ne serait pas diminuée, mais au contraire le plus souvent augmentée. Cette augmentation serait expliquée par l'augmentation de la sensibilité périphérique à la GH liée à l'hyperinsulinisme et à l'augmentation du taux circulant des protéines transporteuses des IGF1.

PROLACTINE

La prolactine intervient dans la constitution et le maintien de la masse adipeuse. La régulation de la sécrétion de prolactine chez le sujet obèse est mal connue [10, 11]. Néanmoins, chez l'homme, l'hyperprolactinémie est associée à l'obésité. Chez le chat obèse, nos premières observations indiquent que l'hyperprolactinémie semble plus fréquente que chez le chien.

FONCTION THYROÏDIENNE

L'effet des hormones thyroïdiennes sur la dépense énergétique est connu depuis longtemps : dans les années 1960-1970, elles étaient prescrites en médecine humaine pour augmenter la perte pondérale. Elles agissent en stimulant l'activité cellulaire et le catabolisme [12]. Ainsi, en l'absence de modification

des habitudes alimentaires, l'administration expérimentale d'hormones thyroïdiennes s'accompagne d'une perte pondérale. Inversement, une diminution du taux d'hormones thyroïdiennes s'accompagne d'une augmentation pondérale. Ainsi, l'hypothyroïdie, qu'elle soit primaire ou secondaire, est un facteur conduisant à l'obésité.

AXE GONADIQUE

INSULINE

L'augmentation de la concentration plasmatique en acides gras libres chez l'obèse induit une hyperinsulinémie et une insulino-résistance périphérique. L'association entre obésité et diabète non insulino-dépendant est connue depuis longtemps. Néanmoins, tous les mécanismes physiopathologiques liant les deux affections ne sont pas encore tous connus. Actuellement, le rôle de l'adipocyte du fait de son activité endocrine est bien documenté. Lors de l'augmentation de la masse grasse, la sécrétion accrue des adipokines par les adipocytes semble être responsable de l'installation de l'insulino-résistance [35].

LEPTINE

La découverte de la leptine remonte à 1994. Il s'agit d'une hormone polypeptidique de 16 kD sécrétée principalement par l'adipocyte, le placenta et la muqueuse gastrique. Le nom grec *lepos* signifie mince : c'est l'hormone de la minceur ! La sécrétion de leptine est corrélée à l'importance de la masse grasse chez la plupart des espèces (homme, rat, souris, chat) [36]. Aujourd'hui, son rôle semble beaucoup plus complexe et la leptine apparaît comme une hormone majeure de l'organisme. Appleton et al. [37] ont montré que, chez le chat, la leptinémie est corrélée à l'intensité de l'insulino-résistance et que, inversement, l'augmentation de la leptinémie liée à l'excès pondéral occasionnerait une hyperinsulinémie.

FONCTION DE REPRODUCTION

Les stéroïdes sexuels participent aussi à la régulation de la balance énergétique. Les mécanismes principaux concernent la régulation de la prise alimentaire, la dépense énergétique et l'activité de certaines enzymes au niveau périphérique [38].

L'obésité influe diversement sur la fonction de reproduction. Elle occasionne, en particulier chez la femelle, une augmentation des taux plasmatiques d'estrogènes liée à une synthèse accrue de ces hormones dans le tissu adipeux à partir des androgènes. Cette synthèse accrue agit en augmentant la

sécrétion d'hormone lutéinisante qui à son tour stimule la production d'androgènes par l'ovaire [39]. Ces dysrégulations conduisent à l'infertilité. L'insulino-résistance et/ou la résistance à la leptine perturbent aussi le contrôle de l'axe gonadotrope à la fois au niveau central et au niveau gonadique.

BILAN ENDOCRINIEN DU CHIEN OBÈSE

Nous nous sommes intéressés aux modifications du bilan endocrinien chez des chiens spontanément obèses [36].

L'étude a porté sur 31 chiens obèses recrutés au hasard lors de la visite de vaccination annuelle. Aucun commémoratif évoquant un problème de santé n'a été rapporté par les propriétaires. Quarante-huit pour-cent des animaux étaient des femelles castrées et aucune race n'était particulièrement surreprésentée. L'âge moyen était de 7 ± 3 ans (84 % des chiens avaient plus de 5 ans), le poids moyen de 26 ± 15 kg et le surpoids moyen estimé à 27 ± 12 % (de 10 à 63 %).

Les analyses suivantes ont été réalisées : exploration de la fonction corticosurrénalienne (test mixte de stimulation à l'ACTH et à la thyrostatine relâchant hormone), dosage des IGF1, de la fructosamine, de la prolactine.

Concernant les modifications du bilan endocrinien, nous avons relevé les anomalies suivantes :

- 87 % des chiens présentaient une ou plusieurs dysendocrinies ;
- 61 % des chiens présentaient un dysfonctionnement thyroïdien ;
- la prolactinémie était augmentée pour 32 % des chiens ;
- la concentration en IGF1 sérique était augmentée dans 16 % des cas ;
- la fructosaminémie indiquait un état d'hyperglycémie chronique pour environ 50 % des chiens.

Concernant la fonction thyroïdienne, 11 chiens avaient à la fois une valeur de thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) supérieure à la norme (0,5 ng/ml) et des valeurs de thyroxine libre basses (< 15 pM), soit un tiers de l'effectif. Ces modifications correspondent à une hypothyroïdie primaire, avec pour seuls signes cliniques d'appel un surpoids et une baisse d'activité. Au bilan, seuls quatre chiens sur 31 n'ont pas présenté d'anomalies sur les paramètres recherchés.

Cette étude nous a permis de montrer la forte prévalence des modifications hormonales chez le chien spontanément obèse, mais sans que cela indique si ces anomalies sont la cause ou la conséquence de l'obésité. Il s'agit principalement de femelles castrées présentant un dysfonctionnement thyroïdien. Aucune relation n'a pu être établie entre l'importance du surpoids et la



Figure 2 L'obésité est fréquente chez le labrador. Elle s'accompagne souvent d'une hypothyroïdie fonctionnelle associée à une augmentation de la concentration sérique en insuline-like growth factor 1.



Figure 3 L'obésité est néfaste pendant la croissance. Ce chiot bulldog anglais âgé de 6 mois souffrait d'ostéochondrose de l'épaule et son surpoids était tel qu'il l'empêchait de se déplacer normalement. Ce chiot était incapable de se tenir debout.

gravité des modifications du bilan hormonal. En d'autres termes, ce n'est pas parce qu'un chien est « modérément » obèse qu'il ne présente pas de dysfonctionnement hormonal (Fig. 2).

PRÉVENIR L'OBÉSITÉ

OBÉSITÉ ET CROISSANCE

EFFET DU SURPOIDS CHEZ LE CHIEN EN CROISSANCE

Le rythme de croissance est directement influencé par l'apport énergétique. Plus un chiot mange, plus il grandit rapidement, mais il ne grandit pas plus vite ! Un rythme de croissance pondérale maximale n'est pas compatible avec une croissance optimale. Les excès d'apport énergétique favorisent l'obésité qui accroît les pressions articulaires et renforce l'évolution des phénomènes arthrosiques. Les zones de moindre résistance, zones de cartilages en général et plaques de croissance en particulier, sont les premiers touchés (Fig. 3).

TABEAU 2. — FACTEURS DE RISQUE DES OSTÉODYSTROPHIES PENDANT LA CROISSANCE CHEZ LE CHIOT ⁽¹⁾

	Troubles ostéoarticulaires	Indemnes
Nombre d'animaux	71	19
Poids adulte estimé supérieur à 30 kg	68 (96 %)	11 (58 %)
Alimentation majoritairement industrielle	55 (77 %)	14 (74 %)
Gain moyen quotidien supérieur aux recommandations	47 (66 %)	4 (21 %)
Excès d'apport calcique (> 150 % des recommandations)	43 (60 %)	6 (31 %)
Insuffisance d'apport calcique (< 70 % des recommandations)	14 (20 %)	2 (10 %)
Autres cas	7	1

Les principales affections liées au surpoids pendant la croissance sont la dysplasie de la hanche, les ostéochondroses, le radius curvus et l'ostéodystrophie hypertrophique (Fig. 3).

Dans toutes les études comparant des lots de chiots nourris ad libitum ou de façon strictement contrôlée, le développement des lésions osseuses ne se manifeste que chez les chiots les plus lourds, et est aggravé par l'excès pondéral. Ce dernier est donc particulièrement dangereux durant la croissance des chiots de grande race (Tableau 2).

Dobenecker et al. ⁽¹⁶⁾ (Tableau 2) ont étudié les facteurs de risque associés à l'apparition des ostéodystrophies chez le chiot. Quarante-huit pour-cent des chiens sont des animaux de grande race, 66 % des cas sont liés à une vitesse de croissance pondérale trop importante et 77 % des cas à une alimentation industrielle. Enfin, 69 % des chiots consommait trop de calcium. Mais, attention, l'alimentation industrielle est un facteur de confusion dans ces résultats. Si les chiots présentent un excès pondéral, c'est qu'ils mangent trop ! C'est aux propriétaires, éleveurs et vétérinaires de contrôler le poids de leurs animaux et, si en plus ils ajoutent un complément calcique, ils deviennent responsables des excès calciques observés. Il faut aussi rappeler qu'un chiot consommant une quantité trop importante d'aliment industriel par rapport à ses besoins, consomme également plus de calcium.

L'effet du surpoids dans l'évolution de la dysplasie de la hanche a été particulièrement bien documenté. Le poids à la naissance (les chiots les plus gros) puis la suralimentation sont des facteurs déterminants dans l'évolution de la dysplasie de la hanche ⁽¹⁶⁾. La sélection d'animaux de grand format, à croissance rapide, est aussi un facteur aggravant.

L'étude de Kealy et al. ^(17, 18) illustre également parfaitement cet aspect chez le labrador. Vingt-cinq chiots ont été nourris à volonté durant leur croissance. À l'âge de 6 ans, 15 chiens présentent des lésions

de dysplasie de la hanche, sept ayant même des lésions arthrosiques sévères et invalidantes. En revanche, parmi les 25 chiots témoins ayant eu des apports alimentaires restreints au cours de la même période, un seul souffre d'arthrose sévère de la hanche à l'âge adulte et les autres sont indemnes. Chiots témoins et chiots suralimentés étaient issus des mêmes portées et avaient la même génétique. Même dans le cas d'une affection multifactorielle à forte composante génétique comme la dysplasie de la hanche, l'excès pondéral est un facteur prépondérant de l'expression de la maladie.

L'importance des facteurs nutritionnels a été démontrée dans la genèse des lésions d'ostéochondrose et du radius curvus ⁽¹⁹⁾, en particulier grâce à des études menées sur le dogue allemand. Parmi les facteurs nutritionnels impliqués, la suralimentation énergétique est le plus important à prendre en compte. L'obésité accroit les pressions articulaires génératrices de microtraumatismes et favorise une ossification enchondrale anormale à l'origine des lésions.

APPORTS ÉNERGÉTIQUES RECOMMANDÉS AU COURS DE LA CROISSANCE

Une croissance prolongée nécessite des apports nutritionnels importants et équilibrés. Il faut veiller à la qualité et à la quantité de l'aliment distribué car ce facteur occupe une place essentielle dans l'étiologie des affections osseuses du chiot. Mais on peut observer une différence entre les grandes et les petites races, chez lesquelles il est rare d'observer de telles affections.

La gestion raisonnée de la croissance exige donc le suivi de règles nutritionnelles strictes et proscrit le libre-service alimentaire. Quelques mesures simples permettent au chiot de grandir dans de bonnes conditions (apport modéré d'énergie, apport raisonné de calcium, quantité suffisante de protéines, pas d'apport vitaminique excessif, exercice modéré...), mais que faut-il faire lorsque



Figure 4 Chiot labrador de 4 mois. Un chiot doit rester mince pendant sa croissance, en particulier ceux des grandes races et des races prédisposées à l'obésité comme le labrador.

l'animal présente déjà des troubles ostéoarticulaires ?

Les outils dont dispose le vétérinaire sont peu nombreux et le recours à des traitements médicamenteux est le plus souvent inutile, voire nuisible. Ainsi, glucocorticoïdes, vitamine D, anabolisants doivent disparaître de l'arsenal thérapeutique lors de trouble de la croissance, sauf dans des cas exceptionnels et en ayant conscience des effets secondaires de ces molécules.

Le vétérinaire doit simplement corriger l'apport énergétique, ajuster le rationnement phosphocalcique et vérifier le rapport protéocalorique du chiot malade car il est clairement établi que la suralimentation entraîne un rythme de croissance qui ne peut pas être supporté par le squelette immature, provoquant une déformation des os et des articulations. Le premier acte du praticien est donc de proposer un plan de rationnement, puis il doit conseiller l'évolution pondérale hebdomadaire de l'animal ⁽²⁰⁾ (Fig. 4).

À titre indicatif, un chiot dont la taille adulte est d'environ 30 à 35 kg (labrador, berger allemand) ne devrait pas prendre plus de 100 g par jour et peser plus de 65 % de son poids adulte à 6 mois. Pour un chiot dont le poids adulte est de 50 à 60 kg (dogue allemand, saint-bernard...), le gain quotidien devrait être inférieur à 200 g et son poids à 6 mois ne pas représenter plus de 60 % du poids adulte prévu ⁽²⁰⁾.

Certains auteurs proposent d'utiliser des régimes pour chiens adultes pour alimenter les chiots de grandes races, car ils sont moins riches en énergie. Cette pratique n'est cependant pas recommandée car ces aliments, formulés pour des animaux adultes, apportent rarement en quantité et en qualité tous les nutriments nécessaires à la croissance.

OBÉSITÉ ET CASTRATION

La suppression brutale des gonades chez des animaux sexuellement matures induit de profondes modifications hormonales, avec des répercussions visibles sur le comportement et l'aspect. Toutes ces modifications

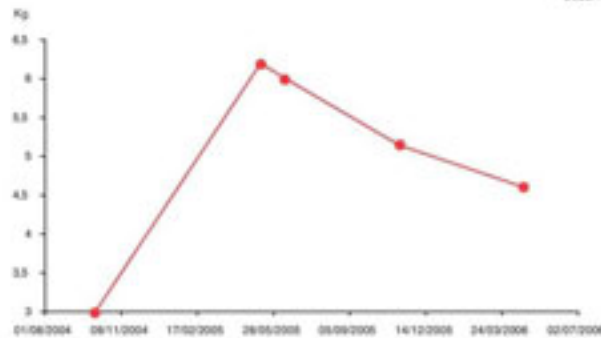


Figure 5 Évolution pondérale d'un chat après sa castration et à la suite de la mise en place d'un régime hypoénergétique. Le chat grossit rapidement après la castration, mais la mise en place d'un régime hypoénergétique permet de lui faire perdre du poids.

ont été particulièrement bien documentés chez le rat, une espèce de choix pour ce type d'étude.

Que ce soit pour le chien ou le chat, la castration est un facteur de risque majeur dans l'obésité (Fig. 5).

C'est chez le chat, chez qui la castration est quasi systématique et se pratique à un âge de plus en plus jeune, que le risque est cependant le plus grand. Beaucoup de publications concernant les effets secondaires de la castration chez le chat se sont intéressées à l'obésité et au diabète ainsi qu'à leurs conséquences [15, 24-26]. On constate invariablement que la castration induit une augmentation pondérale, avec des conséquences métaboliques graves à plus ou moins long terme, l'installation d'une insulino-résistance, puis la survenue d'un état diabétique. L'augmentation pondérale chez le chat castré semble être une conséquence de l'augmentation de la consommation alimentaire [26] plutôt que d'une diminution du métabolisme énergétique [14, 26]. Afin de comprendre les modifications hormonales induites par la castration, nous avons suivi l'évolution des concentrations plasmatiques de différentes hormones après la castration chez sept chats et six chattes [26]. Ces animaux ont été castrés après avoir atteint leur maturité sexuelle, à l'âge de 11 mois. Les hormones dosées ont été la prolactine, la leptine et les IGF1 en raison de leur implication dans la régulation de la synthèse des stéroïdes sexuels, mais aussi leur rôle dans l'obésité.

Après la castration, sans changement des modalités alimentaires, on constate que la plupart des chats grossissent. L'augmentation pondérale semble plus rapide chez la femelle que chez le mâle : 50 semaines après la castration, on note un poids augmenté de 36 % chez la femelle et de 20 % chez le mâle.

La modification hormonale la plus précoce que nous avons observée dans les deux sexes est une augmentation rapide de la concentration plasmatique en IGF1 dès la

première semaine et antérieure à la prise de poids. L'évolution des concentrations en prolactine varie en revanche entre le mâle et la femelle. Toutes les chattes, excepté une, avaient une hyperprolactinémie avant la castration, probablement liée à leur activité sexuelle. Celle-ci s'est maintenue dans le temps et à 24 semaines après castration la prolactinémie moyenne était de 60 ± 18 ng/ml. Chez les mâles, avant la castration, la concentration plasmatique moyenne en prolactine était de 18 ± 5 ng/ml, au bout de 12 semaines elle avait augmenté pour atteindre 32 ± 4 ng/ml. L'hyperprolactinémie n'a cessé de s'aggraver et 2 ans après la castration la valeur moyenne mesurée était de 74 ± 11 ng/ml. Le bilan de ces observations est que, chez le chat (comme chez le rat et le furet), la castration induit une hyperprolactinémie persistante indépendamment du sexe et de la situation initiale. Les variations de la leptinémie interviennent plus tardivement et sont liées à l'augmentation pondérale [26].

Chez le chien, le constat est similaire [15, 26], les animaux castrés sont plus gros que leurs congénères non castrés et il est nécessaire de réduire les apports énergétiques pour réduire l'amplitude des variations pondérales.

La castration induit donc des modifications hormonales et métaboliques majeures qui aboutissent à une dysrégulation du pondérostas. Il est donc impératif de prévenir cette augmentation pondérale en modifiant les apports alimentaires quantitativement mais aussi qualitativement afin de contrôler la prise de poids. Très globalement, les effets observés de la castration sont une augmentation de la consommation alimentaire, une diminution du métabolisme basal et une diminution de l'activité [26], tous ces éléments contribuant à une augmentation pondérale. Il n'en ressort pas moins de l'étude de McGreevy et al. [26] que, dans le cas



Figure 6 Chatte birmane castrée de 10 ans pesant 3,5 kg. Un animal doit être pesé régulièrement si on veut éviter la survenue d'un surpoids.

du chien, le facteur génétique est un paramètre clé.

L'acte banal de la castration implique donc une information précise du propriétaire sur les conséquences qu'il peut avoir en termes d'évolution pondérale. Il est nécessaire de modifier les apports alimentaires afin de limiter cette évolution et de prévenir l'obésité (Fig. 6).

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE FACE À UN ANIMAL OBÈSE

Même si la mise en place d'un régime hypoénergétique est un élément indispensable dans la gestion de l'obésité, la prise en charge d'un animal obèse ne doit pas s'en tenir là. La connaissance du statut physiopathologique est indispensable pour adapter le régime et pour, si cela s'avère nécessaire, médicaliser cette prise en charge.

La conduite diagnostique doit être rationnelle et plusieurs étapes peuvent être proposées.

ÉTAPE 1 : VISITE INITIALE

Lors de la visite initiale, avant toute prescription nutritionnelle, un examen clinique complet doit être réalisé. Il faut en effet rechercher tout signe d'affection concomitante qu'il ne faudrait pas aggraver avec la mise en place du régime. Pour compléter cet examen clinique, il est possible de proposer un bilan biologique pour dépister un certain nombre de dysfonctionnements métaboliques (Tableau 3).

Il est possible de mettre en évidence un risque d'endocrinopathie en mesurant la glycémie, la cholestérolémie et les phosphatases alcalines. Ces examens permettent d'apprécier rapidement l'état de l'animal, d'avertir le propriétaire de la situation clinique et de prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent.

À l'issue de ces examens, le régime est mis en place ou non. La prescription doit être personnalisée pour limiter le découragement du propriétaire et faciliter son suivi. Une visite de contrôle est obligatoire, fixée au bout de 1 mois.

Glycémie	État prédiabétique ou diabétique
Cholestérolémie	Hypothyroïdie Insuffisance hépatique
Triglycéridémie	Insuffisance hépatique
Protéines totales/albumine	Insuffisance hépatique
Phosphatases alcalines	Insuffisance hépatique Hyperréactivité corticosurrénale
Créatininémie	Insuffisance rénale chronique
Urémie	Discordance créatininurie → hypertension artérielle

ÉTAPE 2 : PREMIER CONTRÔLE

Trois cas de figures sont susceptibles de se présenter.

Cas favorable : tout va bien ! L'animal maigrit normalement, le propriétaire est satisfait. On peut alors reconduire le régime et fixer une nouvelle visite de contrôle. Le délai entre les visites varie selon le comportement de l'animal et doit être adapté aux désirs du propriétaire. Il faut assurer le propriétaire de sa disponibilité.

Cas défavorable 1 : l'animal n'a pas maigri.

Cas défavorable 2 : l'animal a grossi !

En cas de situation défavorable, il faut :

- vérifier que la prescription d'aliment était correcte. Il arrive que la quantité prescrite, si le calcul n'a pas été réellement adapté au cas de l'animal, soit insuffisamment réduite par rapport à la situation de départ. Dans ce cas, la perte de poids est insignifiante au bout de 1 mois !
- réévaluer le contexte familial et le suivi de la prescription médicale sans culpabiliser les propriétaires. Il faut apprécier la motivation du propriétaire et de son entourage ;
- vérifier que les consignes ont été bien comprises.

Si le propriétaire signale qu'il a scrupuleusement suivi les consignes et qu'il n'y a pas eu d'écart par rapport au régime prescrit, il est inutile de mettre ses propos en doute et il faut proposer des examens complémentaires.

ÉTAPE 3 : EXPLORATION HORMONALE

Comme un certain nombre de dysendocrinies sont la cause ou la conséquence de l'obésité, il est nécessaire de rechercher les plus courantes.

Les examens qui présentent le plus d'intérêt en routine sont les suivants :

- exploration de la fonction thyroïdienne avec dosage de la TSH ;
- dosage des IGF1 ;
- dosage de la prolactine.

Ces examens permettent d'établir un diagnostic clinique précis et surtout de

Point fort

Étiologie endocrinienne de l'obésité

- Hypothyroïdie.
- Acromégalie : IGF1 (chat +++).
- Polydysfonction de diastrus (ou administration de progestatifs).
- Administration de glucocorticoïdes ou hypercorticisme.
- Prédiabète (première phase du diabète non insulino-dépendant).
- Tumeur testiculaire (syndrome adipo-génital).
- Âge (sénescence = trouble central = hypothyroïdie).

proposer un traitement médical d'accompagnement en plus du régime alimentaire, traitement qui va contribuer à la perte pondérale.

Traitement nutritionnel de l'obésité

L'objectif du régime est la réduction de l'apport énergétique journalier. Cela implique aussi que tous les autres apports nutritionnels soient correctement couverts !

Les aliments doivent avoir une faible densité énergétique et être utilisés jusqu'à l'obtention du poids désiré, ce qui peut prendre un temps certain... Une grande latitude est donc laissée pour leur formulation...

POINT CLÉ : DÉTERMINER LE NIVEAU D'ALLOCATION ÉNERGÉTIQUE

Beaucoup d'éléments peuvent affecter le métabolisme énergétique et donc la dépense énergétique. On divise la dépense énergétique en deux grandes catégories : le métabolisme de base et l'énergie nécessaire au maintien de l'animal dans ses conditions de vie. Les principaux facteurs susceptibles de moduler la dépense énergétique sont le mode de vie (animal vivant dehors ou dans un environnement chauffé), la race (variations génétiques), des facteurs psychologiques (animal stressé, calme, agité), la

castration et l'activité physique... Si celle-ci est très faible, alors la dépense énergétique est moindre.

Chez le mammifère, on estime que le besoin énergétique de base (BEB exprimé en kcal d'énergie métabolisable [EM] par jour) est égal à $70 \times \text{poids métabolique (PM} = \text{poids}^{0,75})$, ce qui représente environ 535 kcal EM pour un chien de 15 kg et 200 kcal pour un chat de 4 kg (35). Le besoin énergétique d'entretien représente 1,8 à 1,9 BEB chez le chien et 1,4 à 1,6 BEB chez le chat.

Mais connaître avec précision la dépense énergétique d'un animal est difficile. Des mesures de la dépense énergétique de base ont été effectuées chez des chiennes beagle de format similaire non obèses dans notre laboratoire. Pour la chienne A, la dépense énergétique mesurée est de 90 kcal EM/kg PM tandis que pour la chienne B elle n'est que de 60 kcal EM/kg PM : ces deux chiennes n'ont pas du tout le même métabolisme de base et cela n'est prévisible avec aucune équation ! La conséquence pratique de cette observation est que si ces chiennes sont nourries de la même façon, l'une tend à maigrir alors que l'autre a tendance à grossir !

Le même constat peut être fait chez le chat chez lequel il existe des écarts aussi importants entre les animaux.

Il est donc difficile de connaître précisément le besoin énergétique d'un animal, ce qui complique la mise en place du régime hypodénergétique.

La restriction énergétique usuelle utilisée lors de régime hypodénergétique est environ une diminution de 40 % par rapport au besoin d'entretien (Tableau 4). Dans la pratique, il est souvent utile de faire peser ce que mange l'animal et, à partir des quantités indiquées, de recalculer la quantité d'énergie consommée chaque jour. La mise au régime n'étant pas, dans la plupart des cas, une urgence, il faut mieux prendre un peu de temps pour évaluer la consommation journalière et calculer la « bonne » restriction énergétique (cf. exemple 3).

Pour un animal castré, la réduction des apports énergétiques doit tenir compte d'une diminution supplémentaire liée aux modifications physiologiques induites par la gonadectomie (Tableau 4). Pour mémoire, pour un chien castré, il est nécessaire de diminuer la dépense énergétique de 20 à 30 %. Pour un chat castré, on estime que le besoin énergétique varie entre 50 et 60 kcal par kg de poids (36).

Il faut donc calculer avec soin (et modération) l'allocation énergétique journalière. Chez le chien, on recommande d'apporter 60 % du besoin énergétique calculé à partir du poids que l'on souhaite atteindre (soit 78 kcal EM/kg de poids métabolique pour un animal non castré).

TABLEAU 4. – ALLOCATIONS ÉNERGÉTIQUES LORS DE RÉGIME HYPOÉNERGÉTIQUE

	Besoin énergétique d'entretien	Animal au régime
Chien	100 kcal EM/kg ^{0,75}	78 kcal EM/kg ^{0,75} *
Chien castré	100-110 kcal EM/kg ^{0,75}	60-66 kcal EM/kg ^{0,75} *
Chat	70-90 kcal EM/kg	42-54 kcal EM/kg *
Chat castré	50-60 kcal EM/kg	30-36 kcal EM/kg *

EM : énergie métabolique.

* Le poids utilisé dans l'équation est le poids auquel doit parvenir l'animal en fin de régime.

Chez le chat, l'apport énergétique varie entre 35 et 45 kcal EM/kg de poids souhaité. Il est rarement utile d'imposer des restrictions énergétiques supérieures.

Les régimes hypoénergétiques disponibles sur le marché vétérinaire proposent des tableaux de rationnement. Néanmoins, l'analyse de ces tableaux révèle des calculs plus ou moins fantaisistes et il n'est pas recommandé de suivre ces indications (Tableau 5). Le vétérinaire doit personnaliser sa prescription et calculer lui-même la quantité d'aliment journalière.

Le Tableau 5 souligne bien les distorsions qui existent entre les quantités indiquées par les fabricants et les valeurs calculées. Chez le chien, les quelques exemples donnés montrent l'amplitude des écarts : de - 45 % à + 65 %. Dans la première situation, l'animal va certes maigrir mais les apports trop bas risquent d'engendrer sur le long terme des carences d'apport, notamment en matière de protéines et de minéraux, mais en plus d'accroître les effets « secondaires » du régime : faim permanente avec développement de comportements gênants (vol, agressivité...). Le risque d'échec s'en trouve alors accru car le propriétaire risque d'abandonner ses efforts pour retrouver une certaine quiétude.

Concernant les régimes pour chats, les différences sont moins frappantes, mais 10 % d'aliment en plus peut ralentir la perte de poids déjà lente chez un chat !

La perte pondérale souhaitée varie entre 1 à 2 % du poids initial par semaine (rythme

optimal). Plusieurs études ont montré le bénéfice d'un tel rythme sur la composition corporelle [26-28]. On limite ainsi la perte musculaire et on optimise la perte de tissu adipeux. Chez le chat, des pertes trop rapides de poids sont susceptibles d'induire l'apparition de troubles métaboliques comme la lipidose hépatique et le diabète sucré [26]. À titre d'exemple, un chien pesant 19 kg et pour lequel on estime que le poids cible est 15 kg doit consommer l'aliment de régime pendant au moins 10 semaines pour perdre son excédent pondéral.

Si l'animal ne maigrit pas, c'est au vétérinaire de reconsidérer la situation dans son ensemble et d'envisager le dépistage d'éventuelles dysendocrinies.

NE PAS DIMINUER LES APPORTS ALIMENTAIRES QUANTITATIFS !

La sensation de satiété chez les carnivores est essentiellement liée à la distension stomacale. Un animal au régime tend à réclamer plus volontiers à manger, surtout s'il avait l'habitude de recevoir des croquettes ! Si le propriétaire se laisse convaincre, il peut très vite y avoir une dérive... et une situation d'échec !

Afin de ne pas limiter le volume alimentaire et assurer une satiété qui perdure, deux solutions sont possibles :

- utiliser des aliments industriels secs (croquettes) de « faible » densité énergétique, c'est-à-dire peu gras donc un peu

moins appétents. Idéalement, la densité énergétique d'un tel aliment ne devrait pas dépasser 300 kcal EM/100 g de matière sèche (MS) ;

- utiliser des aliments « riches » en eau, c'est-à-dire soit des aliments industriels humides soit formuler une ration ménagère adaptée ! L'eau est un excellent « diluant » de l'énergie. Les effets bénéfiques observés sont une forte augmentation du volume de la ration, une ration ingérée moins vite, ce qui garantit une meilleure sensation de satiété et une augmentation du volume hydrique ingéré, éléments tout à fait favorables en matière de prévention des urolithiasés du chat.

EXEMPLE PRATIQUE 1

Un chat castré obèse doit maigrir pour atteindre un poids optimal de 4 kg.

On détermine la quantité d'énergie que l'on va lui allouer chaque jour : $E = 4 \times 36 = 144$ kcal EM/j.

On choisit un aliment pour mettre en place un régime hypoénergétique. Le propriétaire souhaitant utiliser un aliment industriel, deux choix se présentent : un aliment sec ou un aliment humide.

On choisit un aliment sec de densité énergétique 296 kcal EM/100 g. La quantité journalière de croquettes est donc de : $144 \div 296 = 100 = 50$ g/).

On choisit un aliment en conserve de densité énergétique 57 kcal EM/100 g. La quantité journalière est donc de : $144 \div 57 = 100 = 250$ g/).

On peut aussi choisir une solution mixte : 100 g d'aliment humide (57 kcal EM) et 30 g de croquettes (89 kcal EM). Cette solution est moins onéreuse que le « tout humide », plus onéreuse que le « tout sec », mais elle présente l'avantage d'apporter une masse d'aliment plus importante au chat (130 g par jour) et donc d'avoir un meilleur effet satiétogène.

TABLEAU 5. – COMPARAISON DES QUANTITÉS RECOMMANDÉES PAR LES FABRICANTS ET LES VALEURS CALCULÉES

	Espèce de destination	Densité énergétique	Recommandation du fabricant	Allocation énergétique	Différence %
Aliment A	Chien *	346 kcal EM/100 g	243 g	841 kcal EM]	+ 14 %
Aliment B	Chien *	76 kcal EM/100 g	530 g	403 kcal EM]	- 45 %
Aliment C	Chien *	273 kcal EM/100 g	444 g	1 212 kcal EM]	+ 64 %
Aliment D	Chien *	328 kcal EM/100 g	195 g	640 kcal EM]	- 13 %
Aliment E	Chat *	57 kcal EM/100 g	250 g	143 kcal EM]	0 %
Aliment F	Chat *	315 kcal EM/100 g	45 à 55 g	156 kcal EM]	+ 11 %
Aliment G	Chat *	296 kcal EM/100 g	45 à 60 g	155 kcal EM]	+ 11 %
Aliment H	Chat *	315 kcal EM/100 g	45 g	142 kcal EM]	0 %

EM : énergie métabolique.

* Chien : calcul pour un poids objectif de 20 kg (736 kcal EM) chien non castré).

* Chat : calcul pour un poids objectif de 4 kg (140 kcal EM) chat castré).

Un chien rottweiler de 3 ans est présenté à la consultation. Il pèse 57 kg et présente un très net surpoids. Son poids idéal serait de 48 kg (+ 19 % de surpoids).

L'enquête alimentaire révèle que le chien mange de bon appétit 650 g de croquettes par jour d'un aliment acheté en animalerie ayant une densité énergétique de 420 kcal EM/100 g. Il a en plus régulièrement des restes de table qu'il apprécie tout particulièrement et des friandises pour aider à son éducation. Ce chien semble assez actif.

Le propriétaire admet le surpoids et accepte que son animal soit mis au régime. La durée de celui-ci avoisinera 4 mois (16 semaines).

Si on calcule les apports énergétiques du chien, on se rend compte qu'il consomme au moins 2 730 kcal EM/j. Or, un chien de 48 kg devrait consommer 2 370 kcal EM/j. Le chien a donc un apport énergétique excédentaire de presque 700 kcal EM/j, et cela sans compter les restes de table et les friandises.

On calcule une allocation énergétique journalière de $0,6 \times 2\,370 = 1\,422$ kcal EM/j, ce qui représente une diminution des apports énergétiques d'au moins 48 %. Si le propriétaire respecte la prescription, le chien devra sans aucun doute maigrir !

EXEMPLE PRATIQUE 3

Une chienne labrador obèse est présentée en consultation, elle pèse 43,7 kg. Son poids idéal est estimé à 36 kg. Le surpoids est donc de + 21 %. Le régime devrait durer environ 17 semaines.

Il faut déterminer la quantité d'énergie à allouer. En prenant les équations, la quantité d'énergie à allouer est de : $78 \times 36^{0,75} = 1\,146$ kcal EM/j.

Or cette chienne, après enquête auprès de sa propriétaire, mange 300 g par jour d'un aliment d'entretien dont la densité énergétique est de 375 kcal EM/100 g et n'a jamais de restes de tables ou de friandises. Son apport énergétique journalier est donc de 1 125 kcal EM/j et il est inférieur à celui calculé pour établir le régime.

Par conséquent, si la quantité d'aliment prescrite est basée sur le calcul théorique, la chienne ne va pas perdre de poids, pire va grossir.

La valeur choisie pour établir la restriction est donc 1 125 kcal EM à laquelle on va appliquer une restriction de 20 % dans un premier temps, soit 900 kcal EM/j.

Étant donné la faible consommation énergétique de la chienne avant la mise en place du régime (« normalement » un chien pesant 36 kg a un besoin énergétique journalier de 1 900 kcal EM/j), il faut

suspecter un désordre hormonal. L'exploration endocrinienne réalisée sur cette chienne quelque temps après révèle une hypothyroïdie primaire.

ADAPTER LES APPORTS NUTRITIONNELS

Seule la quantité d'énergie allouée diminue, les autres besoins nutritionnels restent identiques. Pour tenir compte de cette « dissonance », certains apports nutritionnels sont particulièrement surveillés.

PROTÉINES

On recommande un apport en protéines compris entre 7 à 8 g Matière Protéines Brutes (MPB) par kg PM pour un chien adulte à l'entretien. Pour conserver ce même apport en protéines, le ratio protéines/énergie de l'aliment doit au minimum être de 90 g MPB/Mcal EM. Chez le chat, priorité doit être donnée aux apports protéiques (sources essentiellement animales) : un minimum de 85 g MPB/Mcal EM est recommandé !⁽²⁶⁾.

Attention, avec de telles concentrations en protéines dans l'aliment, le besoin d'énergie en protéines est juste couvert : l'animal ne consomme aucun excédent protéique.

LIPIDES

Si on souhaite conserver une quantité journalière satisfaisante, il est nécessaire d'avoir un apport lipidique limité. Un apport lipidique de 7 à 10 %/MS serait suffisant. Les besoins en acides gras essentiels doivent également être couverts.

FIBRES

Le rôle des fibres sur la satiété n'est pas clairement établi chez le chien et encore moins chez le chat, mais leur utilisation peut tout de même être intéressante sur le plan nutritionnel. Augmenter la teneur en fibres insolubles permet de diminuer la densité énergétique de la ration, de diminuer la digestibilité de l'aliment et donc son efficacité en termes de rendement énergétique. Il est donc possible, mais ce n'est pas indispensable, d'augmenter la part des fibres alimentaires dans un aliment hypoénergétique.

Les fibres alimentaires sont divisées en deux groupes : les fibres solubles à forte capacité de rétention hydrique et les fibres insolubles⁽²⁷⁾. La propriété essentielle des fibres solubles (gomme gaire et pectine) est le ralentissement de la vidange gastrique et du transit intestinal grêle (modification de la motilité), réduisant la digestion intraluminaire et l'absorption des glucides. Une

ingestion prolongée de fibres alimentaires solubles modifie la structure morphologique de l'intestin grêle ainsi que l'épaisseur de la couche d'eau non agitée, freinant les phénomènes d'absorption. Les sécrétions hormonales sont également affectées : les quantités de *gastric inhibitory polypeptide*, activateur de la sécrétion d'insuline, et de glucagon sécrété sont diminuées, tandis que la concentration en somatostatine augmente. Cette dernière contribuerait à retarder l'absorption du glucose. Outre son action directe sur l'absorption du glucose, la consommation de fibres alimentaires solubles diminuerait l'insulino-résistance des sujets obèses.

Les fibres alimentaires insolubles jouent quant à elles essentiellement un rôle de lest. Elles contribuent à diminuer la densité énergétique de l'aliment tout en ayant une action pénalisante sur la digestibilité totale des aliments. Leur taux d'incorporation est généralement élevé dans les aliments secs hypoénergétiques.

CALCIUM ET PHOSPHORE

Le besoin en calcium du chien à l'entretien avoisinerait 100 mg/kg/j. Pour satisfaire ce besoin, l'aliment devrait avoir une densité calcique de 1,5 g de calcium/Mcal EM, soit contenir environ 0,6 % de calcium. Pour le chat, le besoin serait identique et donc couvert si l'aliment contient également au moins 0,6 % de calcium. Dans tous les cas, l'équilibre calcium/phosphore doit être respecté ($1 < \text{Ca/P} < 1,5$).

CAS PARTICULIER DU CHAT

Le chat est particulièrement exposé au risque d'urothiase. Il faut donc veiller aux apports en magnésium et en potassium (d'autant plus que les aliments ont un potentiel acidifiant). La teneur en magnésium doit rester inférieure à 0,1 %/MS tandis que celle du potassium doit être supérieure à 0,6 % MS⁽²⁸⁾.

PEUT-IL Y AVOIR DES CARENCES LORS DE RÉGIME HYPOÉNERGÉTIQUE ?

L'amaigrissement repose sur une réduction de l'apport énergétique journalier, et sur ce seul principe. Deux options sont donc possibles : utiliser un aliment « normal » c'est-à-dire destiné à un animal à l'entretien ou bien utiliser un aliment spécifiquement formulé pour favoriser la perte pondérale.

Apports journaliers	Chat de 3,5 kg			
	Aliment d'entretien	Aliment d'entretien (E)	Aliment pour chat obèse (O)	(E-O)/O %
Besoin énergétique (kcal/j)	210	122,5	122,5	
Quantité par jour (g)	50	30	45	
Protéines (g)	16,2	9,4	14,8	-36 %
Matières grasses (g)	11,0	6,4	3,2	98 %
Calcium (g)	0,4	0,2	0,4	-39 %
Phosphore (g)	0,4	0,2	0,3	-37 %
Potassium (g)	0,3	0,2	0,3	-34 %
Sodium (mg)	0,1	0,1	0,1	-33 %
Magnésium (mg)	36,2	21,1	30,3	-30 %
L-carnitine (mg)	7	7	186,1	
Taurine (mg)	25,9	15,1	21,6	-30 %
Vitamine A (UI)	8275,9	4827,6	6925,8	-30 %
Vitamine E (mg)	51,7	30,2	43,3	-30 %
Vitamine D (UI)	486,2	283,6	406,9	-30 %

UTILISATION DES ALIMENTS DESTINÉS À L'ENTRETIEN

Certains propriétaires souhaiteraient ne pas changer l'alimentation de leur animal : faut-il encourager cette attitude ?

Un aliment complet pour animal à l'entretien couvre normalement tous ses besoins nutritionnels (Tableau 6).

Dans le cas d'un chat pesant 3,5 kg et nourri avec un régime d'entretien, l'apport journalier en protéines est de 16,2 g, de 0,4 g de phosphore et de calcium, de 26 mg de taurine...

Pour un chat obèse devant peser 3,5 kg, la restriction énergétique nécessaire impose une allocation de 122,5 kcal EM par jour, au lieu de 210 kcal EM pour un chat à l'embonpoint normal. Si on décide de conserver le même aliment, ce chat ingèrera 9,4 g de protéines par jour, 0,2 g de phosphore et de calcium, 15 mg de taurine... Ces apports sont donc nettement inférieurs à ce que le chat consommerait normalement, ce qui à la longue pourrait entraîner des carences, notamment en ce qui concerne les apports azotés (Tableau 6).

Consommer un aliment d'entretien pour imposer une restriction énergétique de longue durée ne semble donc pas judicieux. Et ce d'autant que les régimes destinés aux animaux à l'entretien ont souvent une densité énergétique élevée. Dans cet exemple, le chat à l'entretien devrait consommer 50 g de croquettes par jour, s'il est « au régime », l'apport journalier ne sera plus que de 30 g ! Propriétaire et chat résistent difficilement face à une telle situation...

UTILISATION DES ALIMENTS « HYPOÉNERGÉTIQUES »

Pour pallier un éventuel déficit nutritionnel, un risque de carence et une diminution drastique de la ration journalière, des aliments à « objectif spécial » ont été formulés. La conception de tels régimes prend en compte la restriction énergétique imposée pour obtenir un amaigrissement.

Dans le Tableau 6, en utilisant un aliment spécifique, malgré la restriction énergétique imposée, le chat « au régime » ingère une quantité journalière de nutriments essentiels comparable à celle du chat à l'entretien excepté pour les lipides. En effet, faire un aliment à valeur énergétique réduite impose de réduire la quantité de matières grasses totales sans pour autant carencer l'animal en acides gras essentiels. On observe bien la différence qu'il existe entre l'utilisation de cet aliment spécial et l'emploi de l'aliment d'entretien, où pour un même apport énergétique journalier (122,5 kcal EM) les apports en nutriments essentiels sont de 30 à 40 % plus faibles avec le second aliment (Tableau 6).

Dans ce cas, le chat au régime consommera 45 g de croquettes par jour, ce qui est équivalent à ce que consomme le chat normal (50 g).

Dans cet exemple, le chat ne risque pas de carence et satisfait à peu près son besoin alimentaire quantitatif.

COMMENT ÉVITER QUE L'ANIMAL NE REDEVienne OBÈSE ?

Le régime et sa réussite ne sont malheureusement pas le point final au problème de l'obésité. Il faut éviter les effets « rebond » du régime et la reprise de poids.



Figure 7. Seul le contrôle des quantités d'aliments distribués permet d'éviter le surpoids.

Le propriétaire (et son vétérinaire) doivent être conscients que seul un changement total et définitif des anciennes pratiques alimentaires est la clé de la réussite. Tout ex-obèse doit être constamment surveillé ! Si de nouveaux les anciennes habitudes apparaissent, tous les efforts consentis seront anéantis (Fig. 7).

La période qui suit le moment où le poids désiré a été atteint est particulièrement cruciale. Il faut rétablir progressivement une ration dite « d'entretien ». Il est possible de procéder ainsi : en conservant l'aliment hypoénergétique, la ration du chien est augmentée par paliers de 10 %, chaque palier ayant une durée de 2 à 3 semaines, en pesant le chien régulièrement (une fois par semaine). On détermine ainsi une quantité qui correspond à la ration d'entretien. On peut aussi remplacer l'aliment hypoénergétique par un aliment d'entretien en conservant la même allocation énergétique.

Il est conseillé de choisir un aliment d'entretien avec une densité énergétique modérée voire basse (maximum 350 kcal EM/100 g), car l'animal peut reprendre du poids rapidement. Le chien ou le chat est alors pesé régulièrement pour ajuster les quantités aux variations pondérales observées.

DES MÉDICAMENTS POUR TRAITER L'OBÉSITÉ CHEZ LE CHIEN.

MOLÉCULES ET MODE D'ACTION

Depuis 2007, deux médicaments destinés au traitement de l'obésité sont apparus sur le marché vétérinaire. Il s'agit du mirtazapide (Yarvican[®]) et du diétopamide (Slenro[®]). Ces deux médicaments font appel à une même classe d'agents pharmacologiques : les inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP, enzymes qui interviennent dans la synthèse des lipoprotéines intestinales [les chylomicrons]). Leur mode d'action est identique. Ils bloquent l'absorption des acides gras issus de l'aliment en inhibant l'action des MTP dans les entérocytes. Les acides gras s'accumulent dans les cellules et sont éliminés avec elles au bout de 2 à 3 jours. À côté de cet effet sur l'absorption des lipides alimentaires, le mécanisme d'action principal de ces molécules reposerait sur une diminution de l'appétit. La monographie technique distribuée par un des laboratoires indique qu'il s'agirait d'un effet lié à une augmentation des concentrations sanguines en peptide YY, l'un des médiateurs intervenant dans la satiété. Chez l'homme, effectivement, l'infusion intraveineuse de la fraction 3-36 du peptide YY provoque des nausées et une impression de « trop plein »^[9], pouvant expliquer l'effet sur l'appétit observé chez le chien. Les effets indésirables associés sont des nausées, des vomissements, des flatulences et de la diarrhée. Celle-ci est d'autant plus forte que la ration contient beaucoup de lipides... Ces effets indésirables doivent diminuer et disparaître au fur et à mesure du traitement. Ils nécessitent parfois d'adapter la posologie.

Au total, la perte de poids attendue avec un tel traitement est aux alentours de 8 % à 20 %^[15, 16]. Mais, à l'arrêt du traitement, le chien grossira de nouveau si aucune mesure hygiénique et nutritionnelle n'a été prescrite à temps. Pour le diétopamide, en Europe, le traitement ne doit pas excéder 12 mois. Pour

TABEAU 7. – EFFETS D'UNE PERTE DE POIDS MODÉRÉE SUR DIFFÉRENTS PARAMÈTRES BIOLOGIQUES CHEZ L'HOMME (D'APRÈS LEAN^[14])

Paramètres	Réduction
Glycémie à jeun	50%
Pression systolique	10 mmHg
Pression diastolique	20 mmHg
Cholestérol total	10 %
LDL	15 %
Triglycérides	30 %
HDL	8 %
Mortalité totale	> 20 %
Mortalité liée au diabète	> 30 %
Mortalité liée aux cancers co-induits	> 40 %

le mirtazapide, le protocole actuel de traitement est répété en deux périodes de 3 semaines avec une interruption de 2 semaines.

DE TELS MÉDICAMENTS SONT-ILS RÉELLEMENT UNE AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE ?

Chez l'homme, il existe des règles strictes pour mettre en place un traitement médical de l'obésité. La voie pharmacologique est réservée aux cas les plus graves lorsque le pronostic vital est en jeu à court terme et après l'échec de toutes les autres méthodes thérapeutiques, pour des patients dont l'indice de masse corporelle est supérieure à 30^[10]. Il ne s'agit jamais d'un traitement de première intention. On sait que ces patients vont perdre peu de poids, mais cela suffit pour modifier un certain nombre de paramètres biologiques (Tableau 7)^[14], ce qui va permettre de stabiliser des situations cliniques critiques. À l'arrêt du traitement, le risque d'effet rebond est connu si le patient n'est pas en mesure de modifier son mode de vie et d'alimentation.

PEUT-ON JUSTIFIER D'UNE TELLE APPROCHE CHEZ LE CHIEN ?

Certes pas. Même si l'obésité induit des comorbidités chez le chien, le pronostic vital n'est que très rarement compromis à court terme. La voie pharmacologique doit rester réservée à quelques cas exceptionnels. Il faut

garder en mémoire également qu'intervenir sur des mécanismes neuroendocriniens complexes (voie du peptide YY) peut toujours réserver des surprises désagréables. Enfin, penser que de tels médicaments vont pouvoir éviter de modifier les habitudes alimentaires du chien et de ses propriétaires est une grave erreur. Pour traiter correctement un animal obèse et obtenir des résultats durables, seul le changement des modalités alimentaires reste la réponse incontournable.

CONCLUSION

L'obésité est une véritable maladie dont les propriétaires et les vétérinaires ignorent le plus souvent la portée. La prise en charge d'un animal obèse est donc un acte médical et qu'il est possible de médicaliser ! La difficulté majeure du traitement est le plus souvent de faire accepter la surcharge pondérale au propriétaire et de lui faire comprendre qu'il doit modifier totalement les habitudes alimentaires de l'animal pour que les résultats obtenus deviennent durables ! L'utilisation correcte d'aliments hypocaloriques limite le risque de carences nutritionnelles et cela même si leur utilisation se prolonge pendant plusieurs années. Néanmoins, tous les aliments disponibles ne sont pas exactement comparables sur le plan de la composition et c'est au vétérinaire qu'il revient de sélectionner ceux qui sont les mieux adaptés. La mise en place d'un régime hypocalorique reste un acte médical, et comme dans beaucoup d'autres situations, il convient de limiter l'automédication.

RÉFÉRENCES

1. Allan EJ, Pfeiffer DC, Jones BR, Enderson DH, Wiseman MS. Related a cross-sectional study of risk factors for obesity in cats in New Zealand. *Proc Vet Med* 2000;46:183-96.
2. Freeman LM, Aboud SK, Fazzari AJ, Fleeman LM, Michel KE, Laflamme DP, et al. Disease prevalence among dogs and cats in the United States and Australia and proportions of dogs and cats that receive therapeutic diets or dietary supplements. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:531-4.
3. German AJ. The growing problem of obesity in dogs and cats. *J Nutr* 2006;136(suppl7):1940S-1945S.
4. Kienzle E, Bergler R, Mandersack A. A comparison of the feeding behavior and the human-animal relationship in owners of normal and obese dogs. *J Nutr* 1998;128(suppl2):2779S-2782S.
5. McGreevy PD, Thomson PC, Pridi C, Fawcett A, Grant T, Jones B. Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. *Vet Rec* 2005;156:695-702.
6. Lacquement C, Vanace F, Lepretre F, Froguel P. Adipocytolysis, obesity and development of type 2 diabetes. *Med Sci (Paris)* 2005;21:10-8.
7. Bjornstam P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in treated obesity. *Am J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(suppl2):S46-S48.
8. Bjornstam P, Rosmond R. Obesity and cortisol. *Nutrition* 2000;16:924-36.
9. Loureiro I, Gonzalez F. Regulation of development and metabolism of adipose tissue by growth hormone and the insulin-like growth factor system. *Domest Anim Endocrinol* 2004;27:243-55.
10. Kopelman PG. Physiopathology of prolactin secretion in obesity. *Am J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(suppl2):S184-S189.
11. Flint DJ, Binart N, Kopechik J, Kelly P. Effects of growth hormone and prolactin on adipose tissue development and function. *Placenta* 2003;6:97-102.
12. Kozlowski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol* 2002;12:85-98.
13. Trayburn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347-55.
14. Martin L, Sliant B, Damon H, Backus R, Bouquet V, Nguyen P. Leptin, body fat content and energy expenditure in intact and gonadectomized adult cats: a preliminary study. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2001;85:195-5.
15. Applen DJ, Rand JS, Sorevold GD. Plasma leptin concentrations are independently associated with insulin sensitivity in lean and overweight cats. *J Feline Med Surg* 2002;4:83-93.
16. Wade GN, Gray JM. Gonadal effect on food intake and adiposity: a metabolic hypothesis. *Physiol Zool* 1979;22:583-93.
17. Baker J, Baum MJ. Effect of gonadal steroids on pituitary LH secretion and metabolic hypothesis in cats from metropolitan Perth, Western Australia. *Proc Vet Med* 1999;40:75-85.
18. Martin L, Sliant B, Damon H, Nguyen P. Hormonal disturbances associated with obesity in dogs. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2006;90:355-60.
19. Dubocovich B, Kienzle E, Kienzle R, Mainz U. Mal and overnutrition in puppies with or without clinical disorders of delayed development. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 1998;80:76-81.
20. Lutz G, Geary JC, Shetty BE. Development of hip dysplasia in dogs. *Am J Vet Res* 1973;34:87-91.
21. Kealy RD, Olson SL, Monti RL, Lawler DF, Bony DN, Helms RW, et al. Effects of limited food consumption on the incidence of hip dysplasia in growing dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992;201:957-63.
22. Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, Lutz G, Smith GK, Bony DN, et al. Five-year longitudinal study on limited food consumption and development of osteoarthritis in conformational joints of dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:222-5.
23. Richardson DC, Zentek J. Nutrition and osteochondritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998;28:15-35.
24. Martin L. Les croquis frégates en alimentation du chien. *Nouv Prat Vet* 2003;117-21 (hors série).
25. Martin L. Classic pitfalls in puppy nutrition. *Wallonie Focus* 2004;10:13-9.
26. Nguyen PG, Damon HJ, Sliant BS, Martin LJ, Serghertsev R, Bouquet VC. Effects of dietary fat and energy on body weight and composition after gonadectomy in cats. *Am J Vet Res* 2004;65:1706-13.
27. Henig M, Ferguson DC. Effects of neutering on hormonal concentrations and energy requirements in male and female cats. *Am J Vet Res* 2002;63:634-9.
28. Karschik MI, Backus BC, Calvert CC, Martin JG, Rogers QR. Neutering induces changes in food intake, body weight, plasma insulin and leptin concentrations in normal and lipoprotein lipase-deficient male cats. *J Nutr* 2002;132(suppl2):1730S-1732S.
29. Harper EJ, Stack DM, Watson TD, Mosham G. Effects of feeding regimens on bodyweight, composition and condition score in cats following ovariectomy. *J Small Anim Pract* 2001;42:433-8.
30. Karschik MI, Backus BC, Calvert CC, Martin JG, Rogers QR. Weight gain in gonadectomized normal and lipoprotein lipase-deficient male domestic cats results from increased food intake and not decreased energy expenditure. *J Nutr* 2003;133:1866-74.
31. Martin L, Sliant B. Caractéristiques hormonales de la castration chez le chat. *Wallonie Focus* 2005;15:32-5.
32. Martin L, Sliant B, Damon H, Nguyen P. Spontaneous/hormonal variations in male cats following gonadectomy. *J Feline Med Surg* 2006;8:309-14.
33. Robertson ID. The influence of diet and other factors on owner-perceived obesity in privately owned cats from metropolitan Perth, Western Australia. *Proc Vet Med* 1999;40:75-85.
34. Inoué S, Drexler J, Cavellier C, Inoue L, Diet M. Ad libitum feeding following ovariectomy in female Beagle dogs: effect on maintenance energy requirement and on blood metabolism. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2006;90:117-21.
35. Martin L. Comment neutre un chat sédentaire et/ou castré. *Nouv Prat Vet* 2004;329-31 (n°79).
36. Butterwick RF, Markwell PJ. Changes in the body composition of cats during weight reduction by controlled dietary energy restriction. *Vet Rec* 1996;138:354-7.
37. Carter SA, Harte J, Watson D, Reynolds A, Watson TD, Markwell PJ, et al. The clinical and metabolic effects of rapid weight loss in obese pet cats and the influence of supplemental oral L-carnitine. *J Vet Intern Med* 2000;14:598-608.
38. Fontana T, Martin S, Martin L, Damon H, Raboin R, Durman D, et al. Effect of weight variations (fasting and allowing) on energy expenditure in dogs. *J Vet Intern Med* 2000;14:390.
39. Nguyen P, Damon H, Martin L, Sliant B, Fretier L, Humbert B, et al. Weight loss does not influence energy expenditure or leucine metabolism in obese cats. *J Nutr* 2002;132(suppl2):1649S-1651S.
40. Subic J, Becklin WH, Sorevold GD, Brackner GG. Effect of dietary protein quality and essential fatty acids on fatty acid composition in the liver and adipose tissue after rapid weight loss in overweight cats. *Am J Vet Res* 2003;64:316-5.
41. Martin L. Comment alimentation un chien diabétique. *Nouv Prat Vet* 2004;118:63-6.
42. Beglinger C, Degen L. Gastrointestinal satiety signals in humans—physiologic roles for GLP-1 and PYY? *Physiol Behav* 2006;89:660-4.
43. de Moleonat C, Yavitsan ND, l'innovation médicale dans le traitement de l'obésité et du surpoids chez le chien. Conférence de presse Yavitsan, 8 février 2007. http://www.agip.com/ber/STUDIOCOMMA_UPLOAD/Download/CDM_Performance_Yavitsan_FR.pdf.
44. Gosselin J, McKelvie J, Sherington J, Watt JA, Eagleon JS, Roman TG, et al. An evaluation of deltamethrin to reduce body weight of client-owned dogs in two placebo-controlled clinical studies in Europe. *J Vet Pharmacol Ther* 2007;30(suppl 1):73-80.
45. Mancini MC, Halpern A. Investigational therapies in the treatment of obesity. *Expert Opin Investig Drug* 2006;15:897-915.
46. Lean MEJ. Management of obesity and overweight. *Medicine* 2006;34:515-20.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Martin L. Obésité chez les carnivores domestiques. *Encyclopédie Vétérinaire (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie, 1100, 2008, 15 p.*



Mise au point

Œstrogènes, cartilage et arthrose

Estrogens, cartilage, and osteoarthritis [◇]

Pascal Richette ^{a,b,*}, Maïté Corvol ^b, Thomas Bardin ^a

^a Fédération de rhumatologie, hôpital Lariboisière, 2, rue Amboise-Paré, 75010 Paris, France

^b Inserm U 530, faculté des Saint-Pères, UFR biomédicale 4^e étage, secteur P, 45, rue des Saint-Pères, 75270 Paris cedex 08, France

Reçu le 19 mars 2002 ; accepté le 26 août 2002

Résumé

L'implication des œstrogènes dans la pathologie arthrosique est suggérée par plusieurs données épidémiologiques. Il existe en effet une plus forte augmentation chez les femmes par comparaison aux hommes de la prévalence et de l'incidence de la coxarthrose, de la gonarthrose et de l'arthrose digitale après 50 ans. De plus, la prise d'un traitement hormonal substitutif semble associée à une diminution de la prévalence symptomatique et radiologique de la gonarthrose et de la coxarthrose.

La mise en évidence des deux récepteurs aux œstrogènes RE α et RE β dans des cartilages normaux et arthrosiques est venue confirmer l'idée selon laquelle le cartilage était un tissu hormonosensible. Enfin, un certain nombre d'études *in vivo* chez l'animal et *in vitro* ont permis de mieux comprendre les modes d'action possible des œstrogènes sur le métabolisme chondrocytaire.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

A role for estrogens in osteoarthritis is consistent with the larger increases in women than in men in the incidence and prevalence of hip, knee, and finger osteoarthritis after 50 years of age. Furthermore, hormone replacement therapy for the menopause seems to be associated with a decrease in the prevalences of symptoms and radiological alterations related to hip and knee osteoarthritis. The two estrogen receptors alpha and beta (ER α and ER β) have been identified in normal and osteoarthritic cartilage, indicating that cartilage can respond to estrogens. Finally, *in vivo* experiments in animals and *in vitro* studies have shed light on the mechanisms by which estrogens may influence chondrocyte metabolism.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cartilage ; Arthrose ; Œstrogènes ; Récepteurs aux œstrogènes ; Traitement hormonal substitutif

Keywords : Cartilage; Osteoarthritis; Estrogens; Estrogen receptors; Hormone replacement therapy

1. Introduction

L'hypothèse d'une implication des œstrogènes (E2) dans la pathologie arthrosique a initialement été suggérée par Cecil RL et Archer BH il y a plus de 50 ans [1]. Ces auteurs ont en effet décrit une « arthrose de la ménopause » caractérisée par l'apparition rapide chez certaines femmes, d'une

arthrose symptomatique des mains et des genoux en période ménopausique.

L'idée selon laquelle la carence œstrogénique pourrait favoriser l'apparition de lésions arthrosiques s'est ensuite appuyée sur les résultats d'études épidémiologiques d'observation. En effet, il existe une augmentation avec l'âge de l'incidence et de la prévalence de la gonarthrose, de la coxarthrose et de l'arthrose digitale. Cette augmentation est plus forte chez les hommes avant 50 ans, puis plus forte chez les femmes après 50 ans, c'est-à-dire après la ménopause. Cet écart entre les deux sexes se majore ensuite avec l'âge

[◇] Pour citer cet article, utiliser ce titre en anglais, référence prise dans Joint Bone Spine 2003, vol. 70.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pascal.richette@hop-hop-paris.fr (P. Richette).

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/S1169-8330(03)00051-0

[2–5]. Il a été montré de plus que la coxarthrose et la gonarthrose sont plus souvent évolutives chez les femmes que chez les hommes. Enfin, les femmes en période postménopausique ont une gonarthrose plus souvent symptomatique que les hommes [4,6].

Depuis, beaucoup d'études ont été menées sur ce sujet avec des résultats souvent discordants. Ce sont surtout les études de prévalence et d'incidence de l'arthrose en fonction de la prise ou non d'un traitement hormonal substitutif chez la femme ménopausée qui ont apporté les arguments les plus forts en faveur d'un effet bénéfique des œstrogènes dans la pathologie arthrosique.

La mise en évidence ultérieure des deux récepteurs aux œstrogènes RE α et RE β dans les chondrocytes est venue renforcer l'idée selon laquelle le cartilage articulaire est un tissu hormonosensible [7]. Enfin, un certain nombre d'études *in vivo* chez l'animal et *in vitro* ont permis de mettre en évidence l'hormonosensibilité des chondrocytes et de mieux comprendre les modes d'action possible des œstrogènes sur le métabolisme chondrocytaire.

2. Œstrogènes et arthrose : données épidémiologiques

2.1. Arthrose, ménopause et hystérectomie

Quelques études ont recherché, mais sans succès, une association entre durée de l'impregnation œstrogénique et arthrose. En effet, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre l'âge des premières règles, l'âge précoce ou tardif de survenue de la ménopause et une augmentation ou une diminution de la prévalence de l'arthrose [8–10].

Recherchant dans l'arthrose un facteur de risque d'origine gynécologique, Spector et al. ont retrouvé à deux reprises une association significative entre arthrose et hystérectomie. La première étude cas-témoin a mis en évidence une augmentation statistiquement significative de la prévalence de l'hystérectomie dans une population de femmes arthrosiques (OR 2,8 IC 95 % 1,7–4,6) [11]. La deuxième étude rétrospective sur cohorte a retrouvé chez des femmes ayant eu une hystérectomie une prévalence accrue de rhizarthrose (OR 2,6 IC 95 % 1,29–5,23) et de gonarthrose (OR 4,5 IC 95 % 1,83–11,05). Cependant, dans cette même cohorte, aucune association significative n'a été trouvée entre hystérectomie et arthrose digitale distale [12]. Enfin, Inoue et al. dans leur étude transversale portant sur 57 gonarthroses sévères et 40 gonarthroses modérées ont mis en évidence une association significative entre hystérectomie et arthrose sévère (OR = 4,28) [13]. La petite taille des échantillons, l'absence de données précises sur les effets d'une éventuelle ovariectomie associée à l'hystérectomie et la méthodologie discutabile de ces études limitent l'interprétation de leurs résultats. De plus, cette association n'a jamais été retrouvée lors d'études plus récentes [8,14,15]. Enfin et quel qu'en soit le résultat, les différents travaux ayant porté sur les effets de l'hystérectomie seule ne permettent pas de mettre en évidence un rôle des œstrogènes dans la pathologie arthrosique puisque l'hysté-

rectomie sans ovariectomie ne modifie pas les concentrations circulantes d'œstrogènes.

2.2. Concentration sérique d'œstrogènes et arthrose

Deux études ont mesuré l'œstradiolémie chez des patientes péri- ou postménopausiques ayant respectivement une arthrose généralisée et une arthrose digitale. La première menée par Spector et al. n'a pas mis en évidence de modifications des taux sériques de 17 β œstradiol par comparaison au groupe contrôle. Cependant une diminution significative des taux de la protéine porteuse des stéroïdes a été trouvée. (58 nmol l⁻¹ versus 67,9 nmol l⁻¹, $p < 0,05$) [16]. L'étude de Cauley et al. n'a montré aucune corrélation entre la sévérité radiologique de l'arthrose digitale et les taux d'œstrogènes circulants [17]. Sowers et al. ont dosé l'œstradiolémie chez des patientes préménopausiques et ont évalué la prévalence radiologique de la gonarthrose et de l'arthrose digitale. Une association positive a uniquement été notée entre la concentration de 17 β œstradiol et la présence d'une gonarthrose sévère [18].

Ainsi, l'ensemble de ces résultats ne permet pas de conclure de manière probante quant à une association entre les taux d'œstrogènes et la prévalence de l'arthrose.

2.3. Traitement hormonal substitutif et arthrose

Les résultats les plus intéressants pour la mise en évidence d'un rôle des œstrogènes dans la pathologie arthrosique viennent des études de prévalence et d'incidence de l'arthrose chez les femmes prenant un traitement hormonal substitutif (THS).

Nevin et al. ont étudié de façon transversale la prévalence radiologique de la coxarthrose chez 4366 femmes caucasiennes de plus de 65 ans, en fonction de la prise ou non d'un traitement hormonal substitutif. Les femmes en cours de substitution ont un risque relatif de coxarthrose plus faible par comparaison aux femmes non traitées (OR = 0,62, IC 95 % 0,49, 0,86). Ce risque relatif est encore diminué lorsque l'évaluation porte sur les coxarthroses modérées à sévères (OR = 0,54, IC 95 % 0,33, 0,88). Cet effet du THS est plus important dans le sous-groupe de femmes en cours de traitement depuis plus de 10 ans (OR = 0,57, IC 95 % 0,40, 0,82) par comparaison aux femmes traitées depuis moins de 10 ans (OR = 0,75, IC 95 % 0,47, 1,24) [19].

Hannan MT et al. ont étudié dans la cohorte Framingham la prévalence de la gonarthrose radiologique chez 831 femmes (moyenne d'âge 73 ans) prenant ou non un traitement œstrogénique. Bien que non significatif, le risque relatif de gonarthrose définie radiologiquement est plus faible chez les femmes substituées depuis plus de 4 ans (OR = 0,71, IC 95 % 0,42, 1,20). Le risque est de 0,39 (IC 95 % 0,14, 1,04) lorsque seules les gonarthroses sévères sont évaluées [20].

Cinq autres études transversales ont trouvé ce possible effet bénéfique des œstrogènes au cours de la pathologie arthrosique. Dans ces cas en effet, le risque relatif d'arthrose chez les femmes substituées est toujours retrouvé inférieur

à 1. Cependant, l'intervalle de confiance (IC 95 %) de ce risque relatif incluant l'unité, les résultats ne sont statistiquement pas significatifs.

Une étude sur des coxarthroses et des gonarthroses ($n = 1329$) conclut à une légère diminution mais non significative de la prévalence de l'arthrose symptomatique (OR = 0,9, IC 95 % 0,7, 1,2) chez les femmes substituées [21]. De la même façon, Samanta et al. ont mis en évidence une tendance à la diminution de la prévalence de la gonarthrose et de la coxarthrose symptomatiques (OR = 0,3, IC 95 % 0,1, 1,4), ainsi que des arthroses digitales (0,6, IC 95 % 0,2, 1,9) chez les femmes traitées par œstrogènes [8]. Spector et al. ont trouvé dans leur étude longitudinale portant sur la population de Chirford un risque relatif de 0,31 (IC 95 % 0,11–0,93) de gonarthrose radiologique chez les femmes en cures de traitement substitutif par comparaison à un groupe contrôle [23]. Denison et al. ont évalué chez 413 femmes le risque relatif de coxarthrose en fonction de la prise ou non d'un THS : bien que de façon non significative statistiquement, la prise substitutive d'œstrogènes pendant plus de 5 ans était associée à une diminution du risque de coxarthrose (OR 0,6, IC 95 % 0,2–1,8) [9]. Enfin, Vingard et al. ont comparé dans leur étude cas contrôle 230 femmes ayant une prothèse totale de hanche pour coxarthrose primitive et 273 femmes sans pathologie de hanche. La prise d'un traitement hormonal substitutif est associée à une diminution du risque relatif de pose prothétique (OR = 0,7, IC 95 % 0,5–1,0) [22].

Cet effet bénéfique des œstrogènes dans l'arthrose présente dans les études transversales n'est pas démontré de manière statistiquement significative dans les deux études d'incidence radiologique dont on dispose. Zhang et al. ont suivi pendant 8 ans 551 femmes de la cohorte Framingham. L'évaluation de la gonarthrose a été faite par le score de Kellgren et Lawrence. Le traitement hormonal tend à diminuer l'incidence (OR 0,4, IC 95 % 0,1–3) et la progression de la gonarthrose (OR 0,5, IC 95 % 0,1–2,9). En cumulant incidence et progression radiologiques, le risque relatif de gonarthrose chez les femmes substituées est de 0,4 (IC 95 % 0,1–1,5) [24]. La deuxième étude longitudinale menée par Hart et al. a aussi porté sur l'évaluation radiologique de la gonarthrose. Après 4 années d'évolution, l'incidence de la gonarthrose est plus faible chez les femmes substituées (OR 0,41, IC 95 % 0,12, 1,42) [25].

Quelques études ont conclu, à l'opposé, à une augmentation de la prévalence de l'arthrose chez les femmes recevant un traitement œstrogénique. Sandmark et al. notent une augmentation du risque relatif (OR 1,8, IC 95 % 1,2–2,6) de pose de prothèse de genou chez les femmes substituées [26]. Sahoun et al. mettent en évidence une augmentation de la prévalence de l'arthrose chez les utilisatrices d'un THS [27]. Cette dernière étude souffre cependant de problèmes méthodologiques, notamment concernant la définition de l'arthrose [28]. L'interprétation de ces résultats est donc limitée.

Aucun effet du THS n'a été trouvé dans deux études transversales. La première a évalué l'effet symptomatique du THS dans l'arthrose digitale [29]. La deuxième a évalué

selon la prise ou non d'un THS, le risque relatif d'arthrose bilatérale ou d'arthrose chez des femmes en attente de chirurgie prothétique pour coxarthrose ou gonarthrose [30].

Le seul travail contrôlé (œstrogènes et progestérone versus placebo) durant 4 ans, randomisé et en double aveugle a été fait sur l'étude HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) [31]. À l'issue de l'étude, la prévalence des gonalgies est de 24,1 % chez les femmes traitées versus 26,1 % chez les femmes non traitées (IC 95 % –7,4 %, +3,5 %, $p = 0,47$). Parmi les femmes gonalgiques, l'évaluation par l'indice de WOMAC de l'intensité de la douleur (5,9 vs 6,1, IC 95 % –1,2, +0,8 ; $p = 0,65$) ou de l'importance de la gêne fonctionnelle (19,1 vs 19,8 IC 95 % –3,8, 2,4 ; $p = 0,6$) ne montre pas de différence significative entre les deux groupes. Cette étude importante car contrôlée et longitudinale ne montre pas d'effet statistiquement significatif du THS. Elle souffre cependant d'importantes limites : population étudiée (femmes ménopausées), absence d'évaluation en début d'étude, évaluation par questionnaire.

Enfin, une étude récente vient de mettre en évidence qu'en dehors de toute pathologie arthrosique, les femmes prenant de manière prolongée (plus de 5 ans) un THS ont un volume cartilagineux en regard des plateaux tibiaux plus importants (0,3 ml vs 0,23 ml, IC 95 % : 0,08–0,52, $p = 0,008$) que les femmes non substituées [32].

3. Récepteurs aux œstrogènes (re) et cartilage

Classiquement, les œstrogènes ne peuvent agir seuls sur leurs tissus cibles : ils doivent se lier à une protéine spécifique, le récepteur aux œstrogènes [33] dont deux isoformes ont été clonées : RE α et RE β . La première a été isolée en 1986 [34,35] et la deuxième, 10 ans plus tard à partir d'une banque d'ADNc prostatique de rat [36–39]. La mise en évidence de ce deuxième récepteur a complètement modifié la compréhension du mode d'action des œstrogènes. Ces récepteurs de l'œstradiol sont des protéines nucléaires, membre de la famille des récepteurs stéroïdiens, qui agissent comme un facteur transcriptionnel après activation par leurs ligands. Classiquement l'œstradiol se lie dans le cytoplasme à un récepteur dimérisé, puis le couple ligand-RE se fixe sur un élément de réponse aux œstrogènes palindromiques (ERE) présents dans le promoteur de gènes cibles, permettant in fine une activation ou une inhibition de la transactivation [40]. D'autres éléments de fixation ont été mis en évidence, en particulier AP-1 [41]. La présence de variants fonctionnels de RE α et de RE β issus d'épissages alternatifs, l'intervention de cofacteurs transcriptionnels — CBP, SRC-1, SMRT — et la possibilité d'hétérodimérisation RE α -RE β [42,43] donnent un niveau de régulation supplémentaire [44]. Enfin, une possible action non génomique des œstrogènes [45] vient ajouter encore à la complexité d'action de ces stéroïdes. Par ailleurs, un grand nombre de ligands, tels que les œstrogènes physiologiques (17 β -œstradiol) mais aussi les anti-œstrogènes ont des affinités très similaires pour les deux récepteurs [46].

La mise en évidence de ces deux récepteurs dans les cartilages articulaires et de croissance de diverses espèces et en particulier chez l'homme est venue appuyer l'idée d'une hormonosensibilité du cartilage. Plusieurs travaux ont montré que RE α était exprimé dans les cartilages articulaires et de conjugaison chez l'homme et chez d'autres espèces animales [47–50]. Une étude a rapporté la détection en immunohistochimie de RE β dans la zone d'hypertrophie du cartilage de croissance chez l'homme [51]. Enfin, les transcrits des deux récepteurs ont été retrouvés dans des chondrocytes extraits de coxarthrose et de gonarthrose [7], ce qui conforte l'hypothèse de l'hormonosensibilité du cartilage arthrosique.

Si les phénotypes observés après extinction génique chez la souris de l'un et l'autre de ces deux récepteurs ont clairement montré leurs implications différentes dans la maturation du tractus génital [52–54], il n'existe actuellement aucune donnée disponible concernant d'éventuelles anomalies du cartilage articulaire chez les souris mutées. En revanche, l'observation unique chez l'homme d'une mutation dans le gène codant pour RE α a mis en évidence le rôle primordial de ce récepteur dans la fermeture des cartilages de croissance [55]. Aucune mutation humaine du récepteur β n'a été rapportée.

Enfin, une participation génétique à l'hormonosensibilité du cartilage est suggérée par une étude de polymorphisme du gène RE α chez 65 femmes ayant une arthrose généralisée et chez 318 femmes contrôles. Le génotype PpXx a été trouvé corrélé de manière significative à la présence d'une polyarthrose (OR 1,86 IC 95 % 1,03, 3,24 $p = 0,039$) [56]. Les résultats de cette étude intéressante nécessitent cependant d'être confirmés par d'autres travaux.

4. Effets des œstrogènes in vivo chez l'animal et in vitro

Si aucune étude n'a pu mettre en évidence à ce jour de gène directement transactivé par le 17 β œstradiol dans les chondrocytes, un certain nombre de travaux ont en revanche retrouvé des effets indiscutables des œstrogènes sur les chondrocytes in vivo et in vitro.

In vivo chez l'animal, des injections intra-articulaires d'œstrogènes ont un effet dose dépendant : des quantités supraphysiologiques de 17 β œstradiol induisent histologiquement des lésions arthrosiques tandis que l'administration de doses plus faibles est sans effet [57]. L'étude du cartilage de brebis ovariectomisées montre une diminution de ses capacités de résistance à la compression qui n'est pas retrouvée lorsqu'un traitement œstrogénique substitutif est associé [58]. L'administration d'œstrogènes à des singes ovariectomisés augmente les concentrations synoviales d'*Insulin Growth Factor* (IGF) 1, IGF2 et IGF binding proteins 1 et 3 par comparaison aux animaux non traités [59]. Enfin, in vivo après ovariectomie, la substitution œstrogénique s'oppose à la dégradation cartilagineuse induite par l'Interleukin 1 bêta-IL1 β chez le rat [60].

L'étude in vitro des effets de l'œstradiol sur des chondrocytes en culture montre une modification du *turn-over* des

protéines matricielles dépendant de la dose utilisée. L'effet est stimulant aux doses physiologiques et inhibiteur à fortes concentrations [48,61–63]. Cet effet dose des œstrogènes sur la biosynthèse des protéoglycane est aussi trouvé lors de l'étude des effets de concentrations croissantes de 17 β œstradiol sur des explants cartilagineux en culture [64,65]. Le 17 β œstradiol semble aussi potentialiser les effets mitotiques de l'IGF1 chez le lapin [66] et diminuer l'expression basale de la cyclo-oxygénase de type 2 (Cox-2) dans les chondrocytes bovins [67]. Ces derniers résultats nécessitent cependant d'être confirmés par d'autres travaux.

Ainsi il apparaît que les effets opposés d'E2 sur le cartilage dépendent de deux facteurs principaux, la concentration d'œstrogènes utilisée et l'âge. En effet, les effets bénéfiques d'E2 sont observés à doses physiologiques [48,58,59, 61,62,64,65], alors que les effets délétères le sont aux doses plus élevées [57,61,63–65,68]. D'autre part, les œstrogènes ajoutés in vitro à des chondrocytes humains, stimulent le *turn-over* des protéines matricielles lorsque le cartilage articulaire provient d'enfants à la phase précoce de la puberté alors qu'ils n'ont pas d'effet entre la naissance et l'âge de 1 an [62].

5. Conclusions

Les différentes études épidémiologiques ayant porté sur l'implication des œstrogènes dans la pathologie arthrosique ont fait apparaître deux notions bien distinctes. Premièrement, la carence œstrogénique de la ménopause semble s'accompagner d'une augmentation de la fréquence de la gonarthrose, de la coxarthrose et de l'arthrose digitale et d'une sévérité accrue de la coxarthrose. Deuxièmement, l'administration d'un traitement hormonal substitutif à des femmes ménopausées pourrait diminuer l'incidence et la progression de la gonarthrose et de la coxarthrose.

Le manque d'homogénéité des items évalués (arthrose symptomatique ou structurale, scores radiologiques ou fonctionnels), des populations et des durées de prise ou des types de traitement hormonal, explique certainement en partie les résultats parfois divergents entre les études.

La mise en évidence des récepteurs α et β dans le cartilage articulaire normal et arthrosique ainsi que les études des effets du 17 β œstradiol sur le cartilage in vivo chez l'animal et in vitro sont venues confirmer l'hormonosensibilité de ce tissu avec un effet dose-dépendant : bénéfique aux concentrations physiologiques (comme au cours d'un THS) et délétère aux concentrations supraphysiologiques.

Il est important de noter que les effets des œstrogènes dans l'arthrose ne sont peut-être pas expliqués uniquement par une modulation des synthèses ou de la dégradation des protéines matricielles chondrocytaires. En effet, il est aussi possible que le THS agisse chez les femmes ménopausées en diminuant l'augmentation du remodelage osseux de l'os sous-chondral qui est certainement un acteur important de la physiopathologie arthrosique [69–71]. De plus, un effet sur les synoviocytes, possible puisqu'un RE est exprimé dans ce

type cellulaire [72], est aussi une hypothèse d'action envisageable.

De nombreux travaux sont encore nécessaires pour confirmer ou non définitivement le rôle des œstrogènes dans la pathologie arthrosique. Dans le domaine clinique, seules des études homogènes prospectives et contrôlées comparant les effets du traitement hormonal substitutif à un placebo permettront de conclure à l'intérêt du THS dans l'arthrose. Ce type de travail se heurtera à plusieurs difficultés : sa durée si l'on s'en réfère aux études ayant porté sur les effets du THS dans l'ostéoporose, le choix du site articulaire à étudier (gonarthrose ou coxarthrose) et enfin le choix du premier critère d'évaluation (radiologique ou clinique). À ce titre, une étude de structuro-modulation, difficile à réaliser techniquement, serait extrêmement informative.

Au plan fondamental, l'effet des œstrogènes *in vitro* sur les chondrocytes est à présent acquis. En revanche, aucun gène cible d'E2 *stricto sensu* n'a été rapporté à ce jour. La mise en évidence d'un tel gène constituerait une avancée décisive dans la compréhension de la physiologie du cartilage et ouvrirait peut-être des perspectives thérapeutiques intéressantes.

Références

- Civil RL, Archer BH. Arthritis of the menopause. *JAMA* 1925;84:75–8.
- Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998;41:1343–55.
- Van Saase JL, Van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis. Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis* 1989;48:271–80.
- Felson DT, Nevitt MC. The effects of estrogen on osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:269–72.
- Butler WJ, Hawthorne VM, Mikkelson WM, Carman WJ, Boothillier DL, Langfear DE, et al. Prevalence of radiologically defined osteoarthritis in the finger and wrist joints of adult residents of Tecumseh, Michigan: 1962–1965. *J Clin Epidemiol* 1988;41:467–73.
- Whicka AE, Cicuttini F, Spector TD. Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas* 2000;35:183–99.
- Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, Okabe L, Hokada S. Expression of genes for estrogen receptors alpha and beta in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:560–6.
- Santama A, Jones A, Regan M, Wilson S, Doherty M. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *Br J Rheum* 1993;32:366–70.
- Dennison EM, Arden NK, Kellington S, Craft P, Goggin D, Cooper CB. Hormone replacement therapy, other reproductive variables and symptomatic hip osteoarthritis in elderly white women: a case-control study. *J Rheumatol* 1998;27:1196–202.
- Schooten JS, Van Den Ouweland FA, Valkenburg HA. Natural menopause, oophorectomy, hysterectomy and the risk of osteoarthritis of the hip joints. *Scand J Rheumatol* 1992;21:196–200.
- Spector TD, Brown GC, Silman AJ. Increased rates of previous hysterectomy and gynecological operations in women with osteoarthritis. *BMJ* 1988;297:899–900.
- Spector TD, Hart DJ, Brown P, Almeida J, Dacre JE, Doyle DV, et al. Frequency of osteoarthritis in hysterectomized women. *J Rheumatol* 1991;18:1877–83.
- Inoue K, Ushiyama T, Kim Y, Shichikawa K, Nishioka J, Hokada S. Increased rate of hysterectomy in women undergoing surgery for osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:205–9.
- Hochberg MC, Scott JC, Powell-Tiers K, Nevitt MC, Lane NE, Cumis SR, et al. Reproductive and gynecologic history and osteoarthritis of the hip in elderly women: data from the study from osteoporosis fractures. *Arthritis Rheum* 1995;38:S396.
- Leibridge CM, Hochberg MC, Scott WW, Reichle JR, Piate CC, Roy TA, et al. Lack of association of reproductive and gynecologic factors with radiographic features of osteoarthritis of the knee in post-menopausal women: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Arthritis Rheum* 1995;38:S223.
- Spector TD, Perry LA, Jubb RW. Endogenous sex steroid levels in women with generalized osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 1991;10:316–9.
- Casley JA, Kwok CK, Egeland G, Nevitt MC, Cooperstein L, Rohay J, et al. Serum sex hormones and severity of osteoarthritis of the hand. *J Rheumatol* 1993;20:1170–5.
- Sowers MF, Hochberg M, Crabbe JP, Malich A, Crutchfield M, Updike S. Association of bone mineral density and sex hormone levels with osteoarthritis of the hand and knee in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1998;143:38–47.
- Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Genant HK, Pressman AR. Current use of oral estrogen is associated with a decreased prevalence of radiographic hip osteoarthritis in elderly white women. *Arch Intern Med* 1996;156:2073–80.
- Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel WB. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. *Arthritis Rheum* 1990;33:525–32.
- Wolfe R, Altman R, Hochberg M, Lane N, Iggan M, Sharp J. Post-menopausal estrogen therapy is associated with improved radiographic scores in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:5321.
- Vingard E, Alfredsson L, Maichas H. Lifestyle factors and hip arthritis. *Acta Orthop Scand* 1997;66:216–20.
- Spector TD, Nanda D, Hart DJ, Doyle DV. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women? The Chingford Study. *Ann Rheum Dis* 1997;56:432–44.
- Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Chaisson CE, Klein R, Wilson PW, et al. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1867–73.
- Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum* 1999;42:17–24.
- Sandmark H, Hogstedt C, Lewold S, Vingard E. Osteoarthritis of the knee in men and women in association with overweight, smoking, and hormone therapy. *Ann Rheum Dis* 1999;58:151–5.
- Sabouni NR, Brent KM, Hochberg MC, Panak ER. Estrogen replacement therapy and incidence of self-reported physician-diagnosed arthritis. *Prev Med* 1999;28:456–64.
- Felson DT, Nevitt MC. Estrogen and osteoarthritis: how do we explain conflicting study results? *Prev Med* 1999;28:445–8.
- Mahes E, Dreiser RL, Guillou GB, Dewailly J. Hand osteoarthritis patients characteristics according to the existence of a hormone replacement therapy. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:S33–7.
- Erb A, Brenner H, Gunther KP, Stamer T. Hormone replacement therapy and patterns of osteoarthritis: baseline from the Ulm Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:105–9.
- Nevitt MC, Felson DT, Williams EN, Grady D. The effect of estrogen plus progestin on knee symptoms and related disability in postmenopausal women: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:811–8.
- Whicka AE, Davis SR, Bailey M, Stuckey SE, Cicuttini FM. Users of estrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users. *Ann Rheum Dis* 2001;60:332–6.

- [33] Clark RH, Mami SH. Action of ovarian steroid hormones. In: Knobil E, Neill JD, editors. *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press; 1994. p. 1011–59.
- [34] Green S, Walter P, Kumar V, Krust A, Bornert JM, Argos P, et al. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature* 1986;320:134–9.
- [35] Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hori Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* 1986;231:1150–4.
- [36] Kaipert G, Denmark E, Peltö-Hakko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel estrogen receptor in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:5925–30.
- [37] Enmark E, Peltö-Hakko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4258–65.
- [38] Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, Gilbert DI, Jenkins NA, Labelle F, et al. Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor beta. *Mol Endocrinol* 1997;11:353–65.
- [39] Mosselman S, Peleman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS* 1996;19:49–53.
- [40] Beato M, Sanchez-Pacheco A. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. *Endoc Rev* 1996;17:587–609.
- [41] Paech K, Webb P, Kaipert G, Nilsson S, Gustafsson JA, Kushner PJ, et al. Differential ligand activation of estrogen receptor ERalpha and ERbeta at AP-1 sites. *Science* 1997;277:1508–10.
- [42] Petersson K, Grandien K, Kaipert GG, Gustafsson JA. Mouse estrogen receptor beta forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor alpha. *Mol Endocrinol* 1997;11:1486–96.
- [43] Pace F, Taylor J, Sembulingam S, Coombes RC, Ali S. Human estrogen receptor beta binds DNA in a manner similar to and dimers with estrogen receptor alpha. *J Biol Chem* 1997;272:25832–8.
- [44] Shibata H, Spencer TE, Onate SA, Jenster G, Tsai SY, Tsai MJ, et al. Role of coactivators and corepressors in the mechanism of steroid/hybrid receptor action. *Rec Prog Res* 1997;52:141–65.
- [45] Sylvia VL, Walton J, Lopez D, Dean DD, Boyan BD, Schwartz Z. 17 beta-estradiol-BSA conjugates and 17 beta-estradiol regulate growth plate chondrocytes by common membrane associated mechanisms involving PKC dependent and independent signal transduction. *J Cell Biochem* 2001;81:413–29.
- [46] Kaipert GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997;138:863–70.
- [47] Digianni N, Corvol MT, Rabet P, Eychenne B, Monchamont B, Tsagris L, et al. Estrogen receptors in cultured rabbit articular chondrocytes: influence of age. *Steroid Biochem* 1988;31:351–6.
- [48] Richmond RS, Carlson CS, Register TC, Shanker G, Loeser RF. Functional estrogen receptors in adult articular cartilage: estrogen replacement therapy increases chondrocyte synthesis of proteoglycans and insulin-like growth factor binding protein 2. *Arthritis Rheum* 2000;43:2081–90.
- [49] Ben Har H, Mar G, Bickstein I, Liberman I, Kohn F, Digianni R, et al. Localization of estrogen receptors in long bones and vertebrae of human fetuses. *Calcif Tissue Int* 1993;53:91–6.
- [50] Claassen H, Hassinghoff J, Schinke M, Siemata W, Thiele H, Kurr B. Immunohistochemical detection of estrogen receptor alpha in articular chondrocytes from cows, pigs and humans: in situ and in vitro results. *Ann Anat* 2001;183:223–7.
- [51] Nilsson LD, Boman A, Savendahl L, Grégoireniene G, Ohlsson C, Eitzen EM, et al. Demonstration of estrogen receptor-beta immunoreactivity in human growth plate cartilage. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:370–3.
- [52] Korach KS, Conne JJ, Curtis SW, Washburn TF, Lindley J, Kimbino KS, et al. Estrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes. *Recent Prog Hum Res* 1996;51:159–86.
- [53] Kruger JH, Haldin JB, Conne JJ, Enmark E, Warner M, Mahler JF, et al. Generation and reproductive phenotypes of mice lacking estrogen receptor beta. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:15677–82.
- [54] Conne JJ, Hewitt SC, Bunch DO, Sar M, Walker VR, Davis BJ, et al. Postnatal sex reversal of the ovaries in mice lacking estrogen receptors alpha and beta. *Science* 1999;286:2328–31.
- [55] Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994;331:1056–61.
- [56] Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, Nishioka J, Okabe I, Hokada S. Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:134–7.
- [57] Tsai CL, Liu TK. Inhibition of estradiol-induced early osteoarthritic changes by tamoxifen. *Life Sci* 1992;50:1943–51.
- [58] Turner AS, Athanasios KA, Zhu CF, Alvisi MR, Bryant HU. Biochemical effects of estrogen on articular cartilage in ovariectomized sheep. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:63–9.
- [59] Fernibough JK, Richmond RS, Carlson CS, Charney T, Holly JM, Loeser RF. Estrogen replacement therapy modulation of the insulin-like growth factor system in monkey knee joints. *Arthritis Rheum* 1999;42:2103–11.
- [60] Da Silva JA, Colville-Nash P, Spector TD, Scott DL, Willoughby DA. Inflammation-induced cartilage degradation in female rodents. Protective role of sex hormones. *Arthritis Rheum* 1993;36:1007–13.
- [61] Corvol MT, Carrasco A, Tsagris L, Blanchard O, Rappaport R. Evidence for a direct in vitro action of sex steroids on rabbit cartilage cells during skeletal growth: influence of age and sex. *Endocrinology* 1987;120:1422–9.
- [62] Blanchard O, Tsagris L, Rappaport R, Daval-Beaupre G, Corvol MT. Age-dependent responsiveness of rabbit and human cartilage cells to sex steroids in vitro. *J Steroid Biol* 1991;40:711–6.
- [63] Rosner JA, Goldberg VM, Getty L, Moskowitz RW. Effects of estrogen on cartilage and experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1979;22:52–8.
- [64] Ng MC, Harper RP, Le CE, Wong BS. Effects of estrogen on the condylar cartilage of the rat mandible in organ culture. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:818–23.
- [65] Ng KP, Datin JP, Bem HA. Effects of estrogens in vitro and in vivo on cartilage growth in the tibia (Drosophila melanogaster). *Gen Comp Endocrinol* 2001;121:295–304.
- [66] Inagane Y, Inada H, Fujita K, Ishiki G. Interactions between steroid hormones and insulin-like growth factor-I in rabbit chondrocytes. *Endocrinology* 1991;128:3419–24.
- [67] Morisset S, Patry C, Lora M, De Bruin-Fernandes AJ. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in bovine chondrocytes in culture by interleukin 1alpha, tumor necrosis factor-alpha, glucocorticoids, and 17 beta-estradiol. *J Rheumatol* 1998;25:1146–53.
- [68] Tsai CL, Liu TK. Up-regulation of estrogen receptors in rabbit osteoarthritic cartilage. *Life Sci* 1992;50:1727–35.
- [69] Manicourt DL, Altman RD, Williams JM, Devogelaer JP, Drueto-Van Eggen A, et al. Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage, and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. *Arthritis Rheum* 1999;42:1159–67.
- [70] Burr DB, Schaffler MB. The involvement of subchondral mineralized tissues in osteoarthritic quantitative microscopic evidence. *Microsc Rev Tech* 1997;37:343–57.
- [71] Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop* 1986;213:34–40.
- [72] Ushiyama T, Inoue K, Nishioka J. Expression of estrogen receptor-related protein (p29) and estradiol binding in human arthritic synovium. *J Rheumatol* 1995;22:421–6.

Œstradiol et cartilage : données récentes et hypothèses d'action

Le cartilage est un tissu hormono-sensible et la mise en évidence du récepteur de l'œstradiol dans le cartilage suggère qu'il s'agit de l'un des tissus-cibles de cette hormone. Les récepteurs de l'œstradiol du cartilage ont une forte affinité pour l'œstradiol mais sont très peu nombreux et l'on ne connaît pas leur variation en fonction de l'âge ou du vieillissement. *In vitro*, chez l'homme comme chez l'animal, l'œstradiol agit plus en maintenant le phénotype des chondrocytes qu'en modulant leur prolifération. L'œstradiol augmente l'expression des protéoglycanes et du collagène de type II de la matrice du cartilage. Ces effets s'observent aux concentrations physiologiques et sont dépendants de la dose et de l'âge. A doses pharmacologiques, l'œstradiol a un effet opposé. De récentes observations suggèrent que l'œstradiol pourrait également protéger le cartilage des processus de dégradation ou des phénomènes inflammatoires locaux au cours de certaines maladies dégénératives du cartilage articulaire.

Maité Corvol

L'action des stéroïdes sexuels sur le métabolisme du squelette est particulièrement manifeste à deux périodes de la vie humaine : la puberté dans les deux sexes, et la ménopause. Chez l'enfant, la poussée de croissance pubertaire requiert l'action conjuguée des stéroïdes sexuels et de l'hormone de croissance (GH) [1]. Chez l'adulte, Albright *et al.* [2] ont été les premiers, dès 1941, à suggérer une relation entre le déficit en œstrogènes de la femme ménopausée et la survenue d'une ostéoporose. Toutefois, à ce jour, il est frappant de constater le contraste entre l'importance

des données cliniques et le peu d'information concernant les mécanismes d'action des stéroïdes sexuels sur l'os et le cartilage.

Les seules données bien établies concernent l'œstradiol. La responsabilité de la carence œstrogénique dans la survenue de la perte osseuse postménopausique et le bénéfice du traitement hormonal substitutif sont maintenant bien documentés et ne seront pas rapportés ici. Seuls les effets de l'œstradiol sur le cartilage de croissance et sur le cartilage articulaire seront analysés à la lumière des expériences récentes, réalisées essentiellement sur des chondrocytes en culture.

ADRESSE

M. Corvol : directeur de recherche à l'Inserm, Inserm U. 30, Tour Lavoisier 6^e étage, hôpital des Enfants Malades, 149, rue de Sévres, 75743 Paris Cedex 15, France.

TIRÉS A PART

M. Corvol.

m/s n° 11 vol. 9, novembre 99

1185

RÉFÉRENCES

1. Prader A. Hormonal regulation of growth and the adolescent growth spurt. In: Grumbach MM, Strensenko P, Aubert M, eds. *Control of the Onset of Puberty*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990: 534-46.
2. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Post-menopausal osteoporosis, its clinical features. *J Am Med Ass* 1941; 116: 2465-74.
3. Bourgaignon JP. Linear growth as a function of age at onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. *Endocrinol Rev* 1988; 9: 467-88.
4. Franz AG, Rabkin MT. Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 1470-80.
5. Takahashi Y, Corvol MT, Tsagris I, Garraconi A, Bok S, Rappaport R. Testosterone metabolism in prepubertal rabbit cartilage. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 35: 15-24.
6. Deshpere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 564-70.
7. Brauser R, Malandry F, Fontoura M, Prevot C, Souberbielle JC, Rappaport R. Idiopathic central precocious puberty in girls as a model of the effect of plasma estradiol level on growth, skeletal maturation and plasma IGF1. *Horm Res* 1991; 36: 116-20.
8. Ross JL, Cassola FG, Skerda MC, Valk DM, Louisa DL, Cutler GB. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1983; 314: 1104-6.
9. Laron Z, Sarel R, Pertzelan A. Puberty in Laron type dwarfs. *Eur J Pediatr* 1980; 134: 79-83.
10. Dayani N, Corvol MT, Robel P, Eychemme B, Moncharmont B, Tsagris I, Rappaport R. Estrogen receptors in cultured rabbit articular chondrocytes: influence of age. *J Steroid Biochem* 1988; 31: 351-6.
11. Sheridan PJ, Aufderhorst TB, Holt GR, Gates GA. Cartilage of the baboon contains estrogen receptors. *Rheumatol Int* 1985; 5: 279-81.
12. Rosner JA, Mazzi A, Madamad CJ, Boja R, Moskowitz RW. Estradiol receptors in articular chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 119: 1378-82.
13. Young PC, Stack M. Estrogen and glucocorticoid receptors in adult canine articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 568-73.
14. Mayne R. Collagen types and chondrogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1990; 599: 30-49.

On a longtemps considéré qu'à la puberté les hormones gonadiques n'agissaient qu'indirectement sur le cartilage de croissance, par l'intermédiaire de facteurs de croissance dépendant, eux-mêmes, de l'hormone de croissance hypophysaire [1, 4]. La mise en évidence du récepteur nucléaire du 17β -œstradiol dans le cartilage (E_2), a permis d'envisager l'existence d'un effet direct sur ce tissu. La présence des récepteurs des androgènes n'est pas aussi nettement établie, et les androgènes pourraient agir sur le cartilage après transformation métabolique en œstrogènes grâce à la présence d'une aromatasé localisée dans ce tissu [5], à l'instar de celle présente dans certains tissus périphériques comme le tissu adipeux [6].

Des travaux récents, réalisés *in vitro* sur des chondrocytes humains et d'origine animale, montrent que l'œstradiol permet de conserver leur phénotype et le contenu protéique de la matrice extracellulaire. Si le mode d'action de l'œstradiol sur le cartilage reste encore obscur, nous verrons que certains arguments expérimentaux permettent de suggérer que l'œstradiol pourrait contrôler la transcription de gènes exprimés dans les chondrocytes (codant pour des protéines de structure de la matrice, ou des enzymes protéolytiques), conférant à ce tissu ses principales caractéristiques biologiques.

Stéroïdes sexuels et pic de croissance pubertaire

Au moment de la puberté, la vitesse de croissance du squelette double, avec un pic responsable d'environ 15% de la taille finale adulte. L'action stimulante des stéroïdes sexuels sur la croissance du cartilage résulte en grande partie d'une stimulation de l'axe hormone de croissance hypophysaire (GH) / facteurs de croissance *insulin-like* de type 1 (IGF1) hépatiques [4]. Au moment de la maturation gonadique, la concentration circulante des stéroïdes sexuels augmente et la sécrétion de GH est stimulée par augmentation de l'amplitude des pulsations sécrétoires. L'augmentation de la GH circulante s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion hépatique

d'IGF1 qui circule, lié à des protéines porteuses spécifiques, atteint ses tissus cibles, et stimule ainsi la croissance du cartilage épiphysaire des os longs (figure 1). Cette action indirecte des stéroïdes sexuels sur la croissance du squelette est certainement prépondérante. Toutefois, l'hypothèse d'une action des stéroïdes sexuels — et plus particulièrement de l'œstradiol — sur le cartilage, indépendante des effets d'IGF1 circulant, est étayée par plusieurs observations cliniques et expérimentales.

Ainsi, au cours de la phase initiale de la puberté, chez la fille normale ou présentant une puberté précoce idiopathique [7], on observe un début d'accélération de la vitesse de croissance staturale qui coïncide avec le tout début de l'élévation plasmatique des œstrogènes, alors que les taux d'IGF1 n'ont pas encore amorcé leur augmentation pubertaire. Des filles atteintes du syndrome de Turner et traitées par de faibles doses d'éthinylestradiol, de l'ordre de 100 ng/kg/jour, ont une vitesse de croissance staturale qui s'accroît significativement, alors que leur taux plasmatique d'IGF1 ne s'élève pas [8]. Un des arguments cliniques les plus frappants est apporté par l'observation de sujets atteints de nanisme de Laros*, qui présentent une accélération de croissance lors de la puberté alors qu'ils sont porteurs d'un déficit fonctionnel du gène du récepteur de GH [9].

Toutefois, l'interprétation des effets de l'œstradiol sur la croissance est complexe si l'on considère que l'administration d'œstrogènes *in vivo* a des effets opposés suivant la concentration utilisée [3, 8]. Comme on vient de le voir, dans le syndrome de Turner, l'administration de faibles doses d'éthinylestradiol entraîne une accélération de la vitesse de croissance staturale, mais, à dose élevée (de l'ordre de 50 à 100 µg/kg/jour), l'œstradiol inhibe la croissance. Nous verrons que ces observations cliniques sont en accord avec plusieurs données obtenues *in vitro*.

* *Nanisme de nanisme, génétiquement fondé, caractérisé par une sécrétion élevée d'hormone de croissance.*

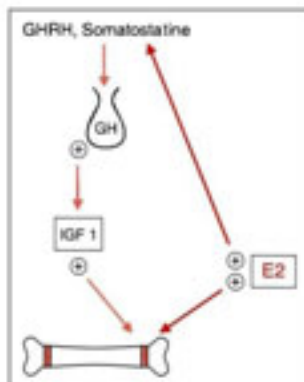


Figure 1. **Contrôle hormonal de la croissance postnatale du squelette chez la fille.** Au moment de la maturation gonadique, la croissance du cartilage est principalement sous la dépendance d'IGF1 (insulin-like growth factor) circulant, dont la sécrétion hépatique est augmentée sous l'action de l'hormone de croissance (GH) hypophysaire. La GH étant elle-même modulée par les hormones hypothalamiques (GHRH, growth hormone releasing hormone) et somatostatine). L'œstradiol (E2) circulant agit sur la sécrétion de GH en modulant la sécrétion de GHRH. Indépendamment de cette voie d'action, l'œstradiol peut aussi agir directement sur le cartilage.

Récepteur de l'œstradiol dans le cartilage

La caractérisation de sites de liaison de l'œstradiol dans le cartilage épiphysaire de lapin, *in vivo* et *in vitro*, et leur immunoprécipitation à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur purifié nous a permis d'affirmer que ce récepteur est bien présent dans le cartilage [10]. Sa présence a également été observée dans le cartilage articulaire de plusieurs espèces animales [11-13] et représente un élément clé en faveur d'une action directe des œstrogènes sur ce tissu. Il faut noter que dans les chondrocytes, comme d'ailleurs dans les cellules osseuses, le nombre de récepteurs de l'œstradiol est beaucoup plus faible que dans les tissus cibles classiques : chez le lapin pré-pubère, il y a dix fois moins de récepteurs de l'œstradiol dans le cartilage que dans l'utérus. En revanche, la liaison de l'hormone à ce récepteur est de forte affinité, avec une constante de dissociation du même ordre de grandeur que dans l'utérus (K_d de l'ordre de 0,1 à 0,5 nM) [10].

Structure anatomique du cartilage de croissance et points d'impact possibles de l'œstradiol

Pendant toute la période de croissance staturale, la croissance des os

longs est sous la dépendance de la prolifération, de la maturation, puis de la calcification des chondrocytes qui composent la plaque de cartilage de croissance épiphysaire. Celle-ci est anatomiquement subdivisée en quatre zones successives, correspondant à quatre stades successifs de maturation cellulaire (figure 2). Dans la zone de dégénérescence, la matrice cartilagineuse se calcifie et est progressivement remplacée par le tissu osseux. Lors de la fusion des cartilages épiphysaires, après épuisement des chondrocytes de réserve, le cartilage de croissance disparaît et la taille finale adulte est alors atteinte.

Seule la zone des chondrocytes de réserve est en contact avec des microvaisseaux. Ce tissu est pourtant le siège d'une intense activité cellulaire puisque, en moyenne, un chondrocyte passe de la zone de repos à la zone hypertrophique en trois jours. Les marqueurs phénotypiques majeurs du cartilage sont les protéoglycans et les collagènes, dont les principaux types spécifiques du cartilage sont les types II, IX, X et XI [14]. Le collagène de type II, majoritairement exprimé dans le cartilage normal à tous les stades de maturation cellulaire, sert de marqueur spécifique. Pendant toute la durée de la vie de ce tissu, il existe un équilibre entre les processus de synthèse et de dégradation des protéines matricielles. Les processus de dégradation ont lieu, soit à l'inté-

rieur des chondrocytes qui contiennent d'énormes quantités de protéases stockées dans les lysosomes, soit dans la matrice extracellulaire où sont présentes de nombreuses enzymes protéolytiques (métalloprotéases de type collagénases, stromélysines, gélatinase ; activateurs du plasminogène de type urokinase, cathepsine D...) et leurs inhibiteurs spécifiques [15]. La plupart de ces enzymes sont sécrétées et stockées sous forme inactive. Elles sont fortement activées dans tous les processus physiopathologiques de remaniement tissulaire, ce qui est le cas du cartilage de croissance pendant toute la période de croissance postnatale.

Les effets des hormones gonadiques sur le cartilage de croissance peuvent donc se situer, soit au niveau de la prolifération ou de la maturation des chondrocytes, soit au niveau de la dégradation des protéines matricielles.

Les données cliniques sont toutes en faveur d'un effet stimulant des œstrogènes sur la « maturation du cartilage ». Ce terme, classiquement utilisé par les cliniciens comme par les biologistes, cache notre ignorance quant à sa signification au niveau cellulaire. Pour essayer de répondre à cette question, nous avons utilisé un système de culture cellulaire qui reproduit, au moins en partie, la cascade d'événements métaboliques des chondrocytes du cartilage de croissance [16].

RÉFÉRENCES

15. Brown CC, Hensby RS, Reynolds JJ. Immunolocalization of metalloproteinases and their inhibitor in the rabbit growth plate. *J Bone Joint Surg* 1989; 4: 580-93.
16. Corvol MT, Carrascosa A, Tsagris L, Blanchard O, Rappaport R. Evidence for a direct *in vitro* action of sex steroids on rabbit cartilage cells during skeletal growth: influence of age and sex. *Endocrinology* 1987; 120: 1422-9.
17. Blanchard O, Tsagris L, Rappaport R, Dural-Beaupère G, Corvol MT. Age-dependent responsiveness of rabbit and human cartilage cells to sex steroids *in vitro*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40: 711-6.
18. Kaplan FS, Fallon MD, Boden SD, Schmidt R, Senior M, Haselrad JG. Estrogen receptors in bone in a patient with polyostotic fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome). *N Engl J Med* 1988; 319: 421-5.
19. Ernst M, Heath JK, Rodan GA. Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-I, and parathyroid hormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones. *Endocrinology* 1989; 125: 825-33.
20. Gray TK, Mohan S, Linkhard TA, Baylink D. Estradiol stimulates *in vitro* the secretion of insulin-like growth factors by the clonal osteoblastic cell line UMR-106. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 407-12.
21. Murphy LM, Murphy LC, Friesen HG. Estrogen induces insulin-like growth factor I expression in the rat uterus. *Mol Endocrinol* 1987; 1: 445-51.
22. Hernandez ER, Roberts CT Jr, LeRoith D, Adashi EY. Rat ovarian IGF1 gene expression is granulosa cell-selective: 5'-untranslated mRNA variant representation and hormonal regulation. *Endocrinology* 1989; 125: 572-4.
23. Huff KK, Knabbe C, Lindsey R, Kaufman D, Bronzert D, Lippmann ME, Dickson RB. Multihormonal regulation of insulin-like growth factor I-related protein in MCF-7 human breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 200-7.
24. Nilsson A, Carlsson B, Ingason J, Isaksson OGP, Rymo L. Regulation by GH of insulin-like growth factor I mRNA expression in rat epiphyseal growth plate as studied with *in situ* hybridization. *J Endocrinol* 1990; 125: 67-74.
25. Demarquay D, Dumortier MF, Tsagris L, Bosarguignon J, Hintz RL, Corvol MT. Stimulation by GH of IGF1 promotes synthesized by rabbit chondrocytes cultured with bFGF in serum-free medium. *Exp Cell Res* 1992; 202: 412-22.

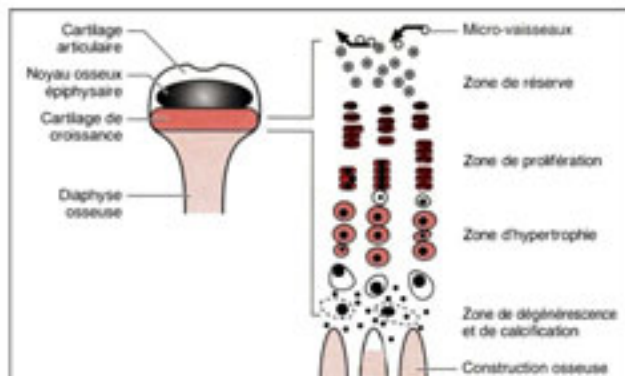


Figure 2. **Structure anatomique schématique de la plaque de croissance d'un os long.** Pendant toute la période de croissance staturale, la croissance des os longs est sous la dépendance de la prolifération, de la maturation puis de la calcification des chondrocytes qui composent la plaque de croissance épiphysaire. Comme le montre l'agrandissement situé à droite de la figure, le cartilage de croissance ne comporte qu'un seul type cellulaire, le chondrocyte, mais il est anatomiquement subdivisé en quatre zones correspondant à quatre stades successifs de maturation des chondrocytes : zones de réserve, de prolifération, d'hypertrophie et de dégradation. Les chondrocytes forment ainsi des colonnes de cellules superposées, parallèles les unes aux autres, et sécrètent protéoglycannes et collagènes qui s'accumulent dans les septa extracellulaires. Dans la zone de dégradation, la matrice cartilagineuse se calcifie et est progressivement remplacée par le tissu osseux. Seule la zone de chondrocytes de réserve est en contact avec des microvaisseaux. Au cours de la croissance normale, le cartilage de croissance disparaît quelques années après la puberté. La taille adulte finale est atteinte.

Œstradiol et chondrocytes de cartilage de croissance *in vitro*

A partir d'épiphyes des os longs de lapin, ou de biopsies chirurgicales de cartilage de croissance humain, la zone de réserve est microdissectée sous loupe binoculaire, les chondrocytes de cette zone extraits par digestion enzymatique et mis en culture à forte densité dans un milieu défini. Dans un tel système, les chondrocytes se multiplient pendant trois semaines en formant des colonnes de cellules, empilées verticalement les unes sur les autres. Elles synthétisent et sécrètent les éléments principaux de la matrice (protéoglycannes et collagène de type II) puis s'hypertrophient et se calcifient.

Dans ces conditions expérimentales, la prolifération des chondrocytes n'est en rien modifiée par l'addition

d'œstradiol. En revanche, il existe une modulation des taux d'ARNm de collagène de type II, ainsi que de la quantité des protéines de collagène de type II et de protéoglycannes sulfatés. Les effets de l'œstradiol observés sont complètement opposés suivant la dose utilisée : on observe un effet stimulant, dépendant de la dose pour des concentrations physiologiques, avec un maximum pour 0,1 nM. L'effet devient nul à 10 nM et franchement inhibiteur pour des concentrations supérieures à 100 nM [16, 17]. Cette réponse du cartilage à l'œstradiol varie aussi en fonction de l'âge. Chez l'homme, elle est absente pendant la première année suivant la naissance, puis devient positive entre 2 et 8 ans. Des résultats similaires ont été observés chez le lapin. Cette variation de réponse du cartilage aux œstrogènes en fonction de l'âge pourrait être en relation avec une variation du nom-

1188
vol. 11, no. 9, novembre 93

bre de récepteurs de l'œstradiol, mais aucune donnée précise n'existe dans ce domaine. Une seule observation récente suggère qu'il y a peu, ou pas, de récepteur de l'œstradiol dans le squelette osseux des femmes ostéoporotiques [18]. Cette variation de réponse avec l'âge pourrait aussi être liée à une production locale de facteurs de croissance, dépendante ou non de l'action de l'œstradiol. Récemment, il a été proposé que l'œstradiol agirait sur les ostéoblastes [19, 20] et sur certains tissus cibles - utérus [21], ovaires [22], ou glande mammaire [23] - en contrôlant la synthèse locale d'IGF1, de ses protéines de liaison ou du récepteur de l'IGF1. Plusieurs travaux ont montré que le cartilage sécrète localement IGF1 et ses protéines de liaison [24, 25]. Dans nos conditions expérimentales, la sécrétion d'IGF1 par les chondrocytes n'est pas augmentée par l'œstradiol, quelle que soit la dose utilisée, alors qu'elle l'est par l'addition de GH. Aucune autre information n'existe dans ce domaine.

Au niveau moléculaire, l'effet de l'œstradiol porte au moins en partie sur la synthèse protéique des chondrocytes, mais nos résultats les plus récents indiquent que l'œstra-

diol inhibe aussi la dégradation des protéines matricielles car l'augmentation des protéoglycanes ou du collagène de type II, observée en présence d'œstradiol, n'est qu'en partie inhibée par l'addition d'inhibiteurs de la synthèse protéique. L'œstradiol pourrait donc moduler l'expression de gènes codant pour les enzymes protéolytiques, hypothèse en cours d'évaluation. Les premiers résultats indiquent que dans les chondrocytes *in vitro*, provenant de cartilage de croissance ou de cartilage articulaire, l'œstradiol pourrait inhiber certaines activités protéasiques préalablement stimulées par des cytokines de type interleukine 1 (IL1). *In vivo*, les activités protéasiques de la famille des métalloprotéases sont particulièrement élevées dans le cartilage de croissance pendant la période de croissance pré- et post-natale, mais aussi dans le cartilage articulaire au cours des grandes maladies dégénératives du cartilage comme l'arthrose. Nous pouvons donc concevoir que toute modification d'activité œstrogénique au niveau du cartilage puisse avoir des conséquences sur le processus de dégradation de la matrice. L'œstradiol serait-il un inhibiteur de protéases ? Il nous paraît particulièrement

intéressant d'évaluer les effets de la carence œstrogénique de la ménopause chez des femmes atteintes d'arthrose.

Carence œstrogénique de la ménopause et arthrose

La maladie arthrosique pluri-articulaire, avec prédominance de l'atteinte des mains, est non seulement trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, mais aussi plus invalidante [26]. La destruction du cartilage est l'une des premières manifestations de la maladie arthrosique. Les réactions inflammatoires locales et le remodelage osseux sous-jacent surviennent souvent plus tardivement.

Si la responsabilité de la carence œstrogénique dans la survenue de l'ostéoporose postménopausique est bien établie, aucun lien n'a été démontré entre excès ou carence œstrogénique et dégradation du cartilage dans la maladie arthrosique. Pourtant, un effet de l'œstradiol dans cette affection a été suggéré par plusieurs auteurs, mais les résultats sont contradictoires. Pour certains auteurs, l'œstradiol augmenterait la destruction du cartilage, hypothèse fondée surtout sur des expériences réalisées *in vitro* avec des doses pharmacologiques d'œstrogènes [27]. En fait, à doses physiologiques, l'œstradiol augmente les quantités de protéoglycanes sécrétés par les chondrocytes articulaires *in vitro* [17]. Pour d'autres auteurs, l'œstradiol paraît protéger des poussées inflammatoires articulaires, comme cela a été suggéré chez l'animal porteur d'une arthrose expérimentale [28], ou dans quelques études récentes chez la femme ménopausée [29, 30]. Les données préliminaires de ces études, essentiellement épidémiologiques, montrent qu'il n'y a pas d'aggravation des signes cliniques et radiologiques d'arthrose chez des femmes ayant reçu un traitement substitutif œstrogénique seul, pendant plus de quatre ans.

A ce jour, le mode d'action par lequel les œstrogènes pourraient agir sur la dégradation du cartilage ne peut être qu'hypothétique. L'œstradiol pourrait moduler l'expression des gènes codant pour certaines

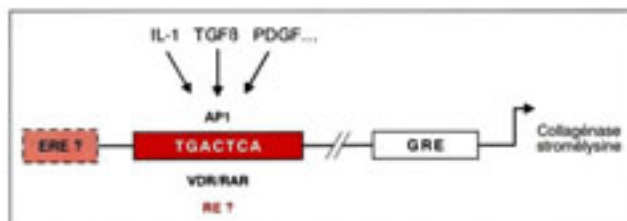


Figure 3. **Contrôle hypothétique de la transcription des métalloprotéases du cartilage.** Plusieurs facteurs transcriptionnels nucléaires interviennent au niveau du promoteur des gènes codant pour la collagénase et la stromélysine. Une séquence du promoteur est reconnue par le complexe AP-1 (hétérodimère Fos-Jun) lui-même sous la dépendance de divers facteurs de croissance (TGFβ, PDGF, interleukine 1, IL1...) qui modulent positivement ou négativement l'expression des métalloprotéases. Des interactions multiples peuvent survenir avec d'autres facteurs transcriptionnels, tels que les récepteurs des hormones stéroïdes. Certains récepteurs inhibent la fixation du complexe AP-1 à sa cible, comme les récepteurs de la vitamine D (VDR) et de l'acide rétinique (RAR); d'autres empêchent la formation du complexe AP-1, comme cela a été suggéré pour le récepteur des glucocorticoïdes (GRE) [39]. Le récepteur de l'œstradiol (RE) pourrait intervenir à ces niveaux. La présence d'un œstradiol responsive element (ERE) sur le promoteur des gènes des métalloprotéases est hypothétique.

acta n° 11 vol. 9, novembre 93

RÉFÉRENCES

26. Hauteville P, Delcambre B, Duquesnoy B, et al. Etude clinique et épidémiologique des arthroses de la main. *Rev Rhum* 1991; 58: 35-41.

27. Mackintosh D, Mason RM. Pharmacological actions of 17 β oestradiol on articular cartilage chondrocytes and chondrosarcoma chondrocytes. *Biochim Biophys Acta* 1988; 99: 246-8.

28. Holmsdahl R, Jansson L, Kläreskog L. Oestrogen induced suppression of collagen arthritis. Long-term oestradiol treatment of DAB/A mice reduces severity and incidence of arthritis and decreases type II collagen immune response. *Clin Exp Immunol* 1987; 70: 372-8.

29. Harman MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel WB. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women: the Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 525-32.

30. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al. Post-menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten year follow-up from the nurses' healthy study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-62.

31. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Gif* 1989; 56: 335-44.

32. Gossan A, Wasylk B. The collagenase gene promoter contains a TPA and oncogene-responsive unit encompassing the PEA-3 and AP-1 binding sites. *EMBO J* 1990; 9: 2241-6.

33. Riccio A, Grimaldi G, Verde P, et al. The human urokinase-plasminogen activator gene and its promoter. *Nucleic Acids Res* 1985; 13: 2759-71.

34. Lafayatis R, Kim SJ, Angel P, et al. IL-1 stimulates and all-trans-retinoic acid inhibits collagenase gene expression through its 5'AP-1 binding site. *Mol Cell Endocrinol* 1990; 4: 975-80.

35. Doucas V, Spyrou G, Yaviv M. Unregulated expression of c-Jun or c-Fos proteins but not Jun D inhibits oestrogen receptor activity in human breast cancer derived cells. *EMBO J* 1991; 10: 2237-45.

36. Holmsdahl R, Carlsten H, Jansson L, Larsson P. Oestrogen is a potent immunomodulator of murine experimental rheumatoid disease. *Br J Rheumatol* 1989; 28 (suppl 1): 54-9.

37. Girasole GG, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC, Manolagas SC. 17 β -Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stroma cells and osteoblasts in vitro. A potential mechanism for the antiosteoporotic effect of oestrogen. *J Clin Invest* 1992; 89: 885-91.

38. Goerne PA, Carson DA, Lotz M. IL-6 production by human chondrocytes. Modulation of its synthesis by cytokines, growth factors, and hormones in vitro. *J Immunol* 1990; 144: 499-505.

39. Blanchard JM. Le proto-oncogène *c-fos*: un « extermineur » moléculaire. *médecine/science* 1992; 8: 455-70.

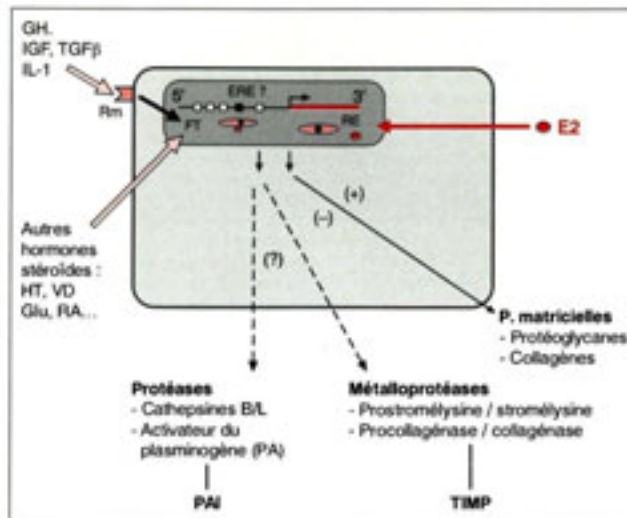


Figure 4. Représentation schématique du mode d'action de l'oestradiol sur le métabolisme des chondrocytes. Ce schéma représente un chondrocyte dans lequel l'oestradiol (E2) pénètre et se lie à son récepteur nucléaire (RE) qui module l'expression des gènes cibles par fixation sur des séquences spécifiques de leur promoteur, mais la présence d'une séquence ERE (oestradiol responsive element) est hypothétique. L'oestradiol module la synthèse des protéoglycannes et du collagène de façon dépendante de la dose : pour des concentrations comprises entre 0,1 nM et 10 nM l'effet est stimulant (+); pour des concentrations supérieures à 100 nM, l'effet est inhibiteur (-). L'oestradiol pourrait aussi moduler l'expression de protéases de type cathepsines, activateurs du plasminogène, métalloprotéases, ou de leurs inhibiteurs spécifiques, le PAI (inhibiteur de l'activateur du plasminogène) ou le TIMP (inhibiteur tissulaire de métalloprotéases), mais cet effet reste à démontrer. Enfin, il est probable que les effets de l'oestradiol sur les chondrocytes sont la résultante d'interactions multiples entre plusieurs facteurs transcriptionnels (FT): le cartilage est un tissu hormono-sensible, et les chondrocytes possèdent les récepteurs nucléaires de plusieurs hormones stéroïdes (vitamine D (VD), glucocorticoïdes (Glu), acide rétinolique (RA)). Ils possèdent également les récepteurs membranaires (Rm) d'hormones peptidiques (GH, de facteurs de croissance (IGF, TGF β) et de cytokines (interleukine 1, IL 1).

enzymes protéolytiques par l'action de son récepteur qui se lierait à un *oestradiol responsive element* (ERE) localisé en amont de ces gènes [31]. La zone promotrice de plusieurs de ces gènes commence à être caractérisée, ainsi que certains facteurs nucléaires qui en contrôlent l'expression [32-34]. L'expression des gènes de la famille des métalloprotéases est stimulée par certains facteurs nucléaires, comme le complexe Fos/Jun (facteur AP-1), lui-même dépendant de facteurs de croissance ou de cytokines de type IL1; elle est inhibée par certains récepteurs d'hormones stéroïdes (glucocorticoïdes ou acide rétinolique) (figure 3). De récentes études suggèrent qu'il pourrait y avoir des interactions directes entre la protéine Fos et le récepteur de l'oestradiol [35]. Il paraît donc particulièrement intéressant d'étudier le rôle du récepteur de l'oestradiol et de ses interactions avec d'autres facteurs transcriptionnels dans l'expression du gène de la collagénase et des stromélysines dans les chondrocytes. En outre, certains arguments cliniques permettent de penser que les oestrogènes pourraient également

moduler l'expression de protéases de type cathepsines, activateurs du plasminogène, métalloprotéases, ou de leurs inhibiteurs spécifiques, le PAI (inhibiteur de l'activateur du plasminogène) ou le TIMP (inhibiteur tissulaire de métalloprotéases), mais cet effet reste à démontrer. Enfin, il est probable que les effets de l'oestradiol sur les chondrocytes sont la résultante d'interactions multiples entre plusieurs facteurs transcriptionnels (FT): le cartilage est un tissu hormono-sensible, et les chondrocytes possèdent les récepteurs nucléaires de plusieurs hormones stéroïdes (vitamine D (VD), glucocorticoïdes (Glu), acide rétinolique (RA)). Ils possèdent également les récepteurs membranaires (Rm) d'hormones peptidiques (GH, de facteurs de croissance (IGF, TGF β) et de cytokines (interleukine 1, IL 1).

interférer avec les réactions inflammatoires locales. Cet effet pourrait être, soit secondaire à un effet immunomodulateur de l'œstradiol sur les cellules T immunocompétentes [36, 37], soit direct sur les chondrocytes, capables de sécréter eux-mêmes de nombreuses cytokines comme IL1, IL2, IL6, IL8 [38].

En conclusion

La découverte « récente » et importante est que le cartilage est un tissu hormono-sensible et, en particulier, un des tissus cibles de l'œstradiol. L'œstradiol agirait sur le cartilage en maintenant le phénotype des chondrocytes plus qu'en modulant leur capacité proliférative. L'œstradiol augmenterait la quantité de protéoglycanes et de collagène de type II de la matrice du cartilage, soit par stimulation des synthèses, soit par diminution de la dégradation de ces protéines (figure 4).

Les premiers résultats obtenus sont d'importance. Ils montrent que, *in vitro* comme *in vivo*, les effets des œstrogènes sur le cartilage sont dépendants de la dose, et que seules les concentrations physiologiques ou infra-physiologiques sont à l'origine d'effets positifs. En outre, les effets de l'œstradiol dépendent de l'âge et, peut-être, du degré de remaniement métabolique local dont le cartilage est le siège. L'hypothèse que nous proposons est qu'au moment de la puberté chez la fille, une action locale combinée et complémentaire de GH/IGF1 et de l'œstradiol sur le cartilage de croissance est nécessaire au déroulement harmonieux de la prolifération et de la différenciation cellulaire du cartilage de croissance. Une élévation des œstrogènes circulants, même minime, survenant très tôt au cours du développement postnatal, pourrait déséquilibrer le métabolisme de ce tissu en provoquant une différenciation accélérée des chondrocytes et leur hypertrophie avec augmentation des constituants protéiques de la matrice, sans accélération simultanée de la prolifération des cellules de réserve. C'est l'un des mécanismes par lequel les hormones sexuelles pourraient accélérer la fermeture du cartilage de conjugaison, et donc

arrêter prématurément la croissance staturale *in vivo*.

Notre ignorance est grande encore quant à l'action possible de l'œstradiol comme protecteur éventuel de la destruction du cartilage, que ce soit pendant la croissance du squelette ou, au niveau articulaire, dans le processus d'arthrose. Ce nouveau champ d'investigation est particulièrement intéressant du fait des conséquences thérapeutiques ou préventives qu'il pourrait entraîner, en particulier dans des maladies articulaires fréquentes et invalidantes ■

Summary

Estradiol and cartilage: recent data and new hypotheses

Cartilage is a hormone-sensitive tissue and since cartilage cells were recently shown to contain nuclear receptors for estradiol (ER), this tissue should be considered as a target organ for this hormone. The cartilage ER is a high affinity receptor, but the number of ERs in cartilage cells is low and there is no information about its variability with age or ageing process. The mechanism by which estradiol interacts with cartilage cells is poorly understood. Estradiol seems to act on chondrocytes as a differentiating factor with no effect on cellular proliferation. In human as well as in animal cartilage cells *in vitro*, estradiol increases the amount of proteoglycans and collagen type II secreted into culture medium. This effect of estradiol is observed at physiological concentrations and is dose-dependent, due either to increased biosynthesis or decreased degradation of these proteins. On the contrary, pharmacological doses of estradiol decrease the extracellular content of proteins. Recent observations suggest that estradiol could also prevent the degradative or the local inflammatory processes occurring in cartilage during degenerative cartilage diseases.



Faits et arguments

Effets sur l'endomètre des œstrogènes et des antiœstrogènes[☆]
Effect of oestrogens and antiestrogens on the endometrium

C. Bergeron *

Laboratoire Pasteur-Cerba, 95066 Cergy-Pontoise Cedex 9, France

Communication présentée lors des XVIII^e JFA, le 14 janvier 2002, à Porto Covo

Résumé

L'action des œstrogènes se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques présents dans le noyau des cellules de l'épithélium et du stroma de l'endomètre. Les œstrogènes stimulent la synthèse de ces récepteurs et la progestérone inhibe leur synthèse. Les œstrogènes permettent la prolifération de la muqueuse pendant la phase proliférative. Ils stimulent également la synthèse des récepteurs de la progestérone et préparent ainsi la phase sécrétoire. Les hyperplasies le plus souvent ne contiennent pas d'atypie cytologique et se développent sur un terrain d'hyperœstrogénie. Elles contiennent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, ce qui explique pourquoi elles répondent bien au traitement progestatif. Les hyperplasies avec atypie cytologique sont des lésions précancéreuses directes qui se développent aussi bien sur un terrain d'hyperœstrogénie que sur une atrophie. Dans ce dernier cas, elles peuvent être focales et sont mieux diagnostiquées par l'hystérocopie. Elles sont le plus souvent traitées par une hystérectomie simple mais un traitement progestatif peut être prescrit chez une patiente jeune qui désire procréer. Les cancers de l'endomètre surviennent aussi bien sur un terrain d'hyperœstrogénie que sur une atrophie. Dans ce dernier cas, ils ont souvent un aspect histologique particulier, de type séreux ou à cellules claires. Les effets des antiœstrogènes sur l'endomètre ne sont bien connus que pour le tamoxifène. Le tamoxifène induit le plus souvent un effet atrophique sur la muqueuse mais parfois aussi induit une stimulation de type œstrogénique. Ces effets se font par l'intermédiaire des récepteurs œstrogéniques α et β . Le polype est la lésion la plus fréquente et comporte une atrophie kystique. Le cancer est plus fréquemment diagnostiqué que dans une population contrôlée. Il est le plus souvent bien différencié et ne modifie pas la survie de la patiente. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Estrogens act through specific receptors located in the nuclei of epithelial and stromal cells of the endometrium. Estrogens stimulate the synthesis of these receptors and the progesterone inhibits their synthesis. Estrogens induce the proliferation of the mucosa during the proliferative phase. They also stimulate the synthesis of receptors for the progesterone, which is a prerequisite for progesterone activity. Hyperplasias most of the time do not contain cytological atypia and are developed under a hyperestrogenic background. They contain receptors for estrogen and progesterone, and are able to respond to progestogens. Hyperplasias with cytological atypia are precancerous lesions, associated with an hyperestrogenic or atrophic background. In the later case, they may be focal and are better diagnosed by hysteroscopy. They are best managed by simple hysterectomy. Progesterone may be used if the patient desires to conceive. Endometrial cancers are either associated with an hyperestrogenic or atrophic background. In the later case, they are often of serous or clear cell type. Endometrial effects of antiestrogens are known only for tamoxifene. Tamoxifene has an atrophic effect but sometimes may induce an estrogenic stimulation of the endometrial mucosa through the α and β estrogenic receptors. Polyp is the most frequent abnormality diagnosed but endometrial cancer is significantly more frequently diagnosed than in a control population. It is well differentiated and does not modify the survival of the patient. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés: Œstrogènes; Antiœstrogènes; Endomètre; Récepteurs nucléaires; Hyperplasies; Cancers

Keywords: Oestrogens; Antiestrogens; Endometrium; Nuclear receptors; Hyperplasia; Cancer

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : bergeron@pasteur-cerba.com (C. Bergeron).

☆ Communication présentée lors des XVIII^e JFA, 14 janvier 2002, Saint-Domingue.

Pendant la période de la reproduction, l'endomètre subit des modifications morphologiques et physiologiques caractérisées par une croissance, une différenciation sécrétoire et en l'absence de fécondation, une menstruation et une régénération. Prolifération, différenciation et menstruation impliquent surtout les deux tiers supérieurs de la muqueuse qui correspondent à la partie fonctionnelle de la muqueuse. Le tiers inférieur correspond à la partie basale où les modifications morphologiques sont minimales. Cette partie est responsable de la régénération de la muqueuse.

Ces modifications cycliques ont pour finalité de créer un environnement adapté pour la nidation et se produisent sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone sécrétés par l'ovaire de manière cyclique. L'aspect morphologique de l'endomètre est un témoin de l'intégrité de l'axe hypothalamus, hypophyse et ovaire et permet de confirmer qu'une femme a eu une ovulation. Au moment de la ménopause, l'absence d'œstrogènes conduit à une involution progressive de l'endomètre pour aboutir à un endomètre atrophique [1]. En cas de persistance d'imprégnation œstrogénique, d'origine endogène ou iatrogène, sans progestérone associée après la ménopause, l'endomètre présente un aspect prolifératif, voire hyperplasique ou néoplasique dans un petit nombre de cas.

1. Mécanismes d'action des œstrogènes

L'action des hormones stéroïdes sur l'épithélium, le stroma et l'endothélium de l'endomètre se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques qui sont des protéines présentes la plupart du temps dans le noyau plutôt que dans le cytoplasme des cellules endométriales. Les récepteurs des œstrogènes (ER) et les récepteurs de la progestérone (PR) ont une affinité spécifique pour les œstrogènes et la progestérone, respectivement. Ils sont localisés par immunohistochimie au niveau des noyaux des glandes et du stroma [2]. On les trouve également dans l'endothélium des vaisseaux. Le type classique de récepteurs aux œstrogènes est appelé ER α et correspond à une protéine de 595 acides aminés [3]. Le deuxième type de récepteur appelé ER β correspond à une protéine de 485 acides aminés [3]. La synthèse des ER α et ER β est sous la dépendance des œstrogènes via les ER α . On ne connaît pas le rôle exact des ER β [4]. Les récepteurs de la progestérone existent aussi sous deux formes PRA (94 KDA) et PRB (114 KDA) qui se lient avec la progestérone de manière similaire [5]. Les ER α et les ER β et les PRA et PRB sont les plus élevés durant la période préovulatoire et la période postovulatoire précoce, durant lesquelles le niveau sérique des œstrogènes est le plus élevé. La progestérone inhibe la synthèse des deux types de récepteurs des œstrogènes. Le récepteur PRB est la molécule la plus active et est régulé de manière plus importante par les œstrogènes que le PRA [6]. Le PRB inhibe la synthèse du PRB mais non

du PRA tandis que le PRA inhibe la synthèse des PRA et des PRB [7]. Les récepteurs des œstrogènes ER α et ER β diminuent puis disparaissent pendant la phase sécrétoire à la fois dans l'épithélium et le stroma. Le PRB disparaît également dans la composante épithéliale pendant la phase sécrétoire mais le PRA persiste dans le stroma [6]. Les œstrogènes jouent un rôle important dans la prolifération des cellules endométriales mais ne sont pas capables d'induire seuls une prolifération sur des cellules endométriales en culture [8]. L'action mitogénique des œstrogènes pourrait se faire de façon paracrine par l'intermédiaire de facteurs de croissance, comme le facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor, EGF) [9,10]. Les cellules endométriales ont des récepteurs pour l'EGF dont la synthèse est sous la dépendance des œstrogènes et de la progestérone [9,10]. L'EGF seul n'est pas capable d'induire une prolifération mais associé avec l'œstradiol est capable d'augmenter le nombre de cellules glandulaires de plus de 50 % *in vitro*. On détecte également par immunohistochimie le facteur de croissance pour l'insuline I et II (insulin growth factor I and II, IGF1 and II) et le facteur de croissance transformant (transforming growth factor, TGF) dont les rôles sont moins bien connus. L'oncoprotéine HER-2/neu est une protéine transmembranaire qui est considérée comme un récepteur de facteur de croissance [11]. Cette oncoprotéine a été identifiée dans l'endomètre normal mais son lien avec les récepteurs des œstrogènes n'est pas clair. Elle est localisée uniquement dans les cellules épithéliales et il n'existe pas de variation cyclique. Elle reste élevée pendant la phase sécrétoire alors qu'il n'existe plus de récepteurs des œstrogènes et de la progestérone dans l'épithélium de l'endomètre. La p52 est une protéine normalement produite au niveau de l'estomac. Elle est aussi anormalement produite dans les cancers du sein [12]. Cette protéine est également présente dans l'endomètre et peut être détectée par immunohistochimie exclusivement dans l'épithélium (communication personnelle). Elle semble être induite par les œstrogènes car elle est sécrétée à un niveau maximum pendant la phase proliférative. Sa fonction exacte reste mal définie. On identifie également des oncogènes qui sont probablement en cause dans la stimulation de la croissance de la muqueuse endométriale par un mécanisme paracrine. Ces oncogènes sont régulés par les œstrogènes.

2. La phase œstrogénique du cycle menstruel

La phase œstrogénique dite proliférative correspond aux 14 premiers jours du cycle. Les modifications histologiques qui caractérisent cette période ne permettent pas de donner le jour du cycle avec précision et ne dépendent pas d'une possible ovulation [1,2]. Le stroma, les glandes et les vaisseaux prolifèrent pendant toute la phase proliférative, avec un pic autour du 10^e jour du cycle, aboutissant à une

augmentation du volume de la muqueuse endométriale. Cette prolifération se traduit par une augmentation des mitoses et de la synthèse de l'ADN et de l'ARN cytoplasmique, que l'on met en évidence par une augmentation du marquage de l'intensité de la radiothymidine et une diminution de la phase de synthèse de l'ADN. Ces modifications sont plus prononcées au niveau de la partie fonctionnelle du fond et du corps de l'utérus qu'au niveau de la partie basale, de l'isthme et des cornes utérines.

Les glandes sont droites et perpendiculaires à la surface au début de la phase proliférative puis deviennent volumineuses et tortueuses durant la phase proliférative intermédiaire et tardive. Elles sont bordées par un épithélium pseudostratifié, fait de cellules cylindriques aux noyaux en forme de cigare avec de nombreuses figures de mitoses et un petit cytoplasme éosinophile. Sur le plan ultrastructural, la phase proliférative se traduit par une augmentation des ribosomes, des mitochondries, du golgi et des lysosomes primaires dans les glandes et les fibroblastes. Ces organites servent à la synthèse de la matrice protéique et des enzymes et à leur stockage. Ces enzymes comme la lactate déshydrogénase, l'hexokinase, la pyruvate kinase et la glucose 6 phosphatase sont impliquées dans le métabolisme des hydrocarbures durant la période postovulatoire. Des anticorps contre des antigènes des mucines de type 3 qui sont similaires à des antigènes de la chaîne A, B, O des érythrocytes sanguins [1] permettent d'étudier la glycosylation pendant le cycle menstruel [13]. Les glandes de la partie fonctionnelle expriment les antigènes de type 3 de la chaîne A, H et les antigènes sialylés T [1] pendant la phase proliférative alors qu'elles n'expriment que les antigènes sialyl, T et sialyl TN pendant la phase sécrétoire [13]. Enfin, il existe une augmentation du nombre des cils et des microvillosités au niveau de l'épithélium de surface et les glandes qui sont synthétisées sous l'influence des œstrogènes.

Le stroma est fait de cellules peu différenciées rondes et régulières avec un noyau hyperchromatique entouré par une fine bande de cytoplasme. Des agrégats de cellules lymphoïdes sont souvent présents dans le stroma de la phase proliférative. On identifie des IgA, IgM, IgG qui ne semblent pas jouer un rôle important dans la défense immunitaire locale. En effet, l'endomètre normal synthétise un nombre négligeable d'immunoprotéines, ont peu de cellules de Langerhans et n'ont pas de plasmocytes, qui sont les vrais témoins d'une inflammation chronique. Toutes ces données semblent confirmer la nature stérile de l'endomètre normal [14].

3. Les hyperplasies et les cancers œstrogénodépendants

Les hyperplasies sont actuellement divisées en hyperplasies sans ou avec atypie cytologique. Les hyperplasies sans atypie cytologique, qu'elles soient simples ou complexes,

sont de loin les plus fréquentes et correspondent à 80 % des cas [15]. Elles se développent sur un terrain d'hyperœstrogénie au moment de la périménopause. Elles contiennent de nombreux récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, ce qui explique pourquoi elles répondent bien au traitement progestatif. Elles ne sont pas considérées comme des lésions précancéreuses directes. Les hyperplasies avec atypie cytologique sont des lésions précancéreuses directes qui évoluent dans 30 % des cas vers un cancer invasif [16,17]. Elles se développent aussi bien sur un terrain d'hyperœstrogénie que sur une atrophie et surviennent à la périménopause ou à la ménopause. Elles contiennent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone qui sont répartis de manière hétérogène dans la composante glandulaire et le stroma sous-jacent [15]. La biopsie à l'aveugle peut passer à côté d'une hyperplasie avec atypie cytologique car cette lésion est parfois focale. Seule l'hystérocopie avec biopsie permet de dépister ces lésions focales avec fiabilité. La composante glandulaire de ces hyperplasies a un aspect morphologique comparable à celui d'un cancer bien différencié, la seule différence étant l'absence d'invasion du stroma qu'il n'est pas toujours facile de mettre en évidence sur une biopsie ou un curetage. Sur les prélèvements issus d'une biopsie ou d'un curetage, il est donc proposé d'appeler néoplasies endométriales, les hyperplasies avec atypie et les cancers bien différenciés de l'endomètre, pour les différencier des hyperplasies sans atypie qui sont des lésions bénignes [18]. Le traitement de l'hyperplasie avec atypie cytologique est l'hystérectomie simple. En effet, ces lésions répondent de manière aléatoire aux progestatifs. De plus, on retrouve, dans 50 % des cas, un cancer de l'endomètre invasif adjacent quand on pratique une hystérectomie pour une hyperplasie avec atypie [19]. Ces lésions, tout comme les cancers invasifs de l'endomètre, surviennent rarement chez les femmes en âge de procréer [20,21]. Il est possible d'essayer un traitement progestatif à fortes doses chez la femme jeune qui désire procréer [21,22]. Le risque de progression chez les femmes jeunes est faible et les cancers qui se développent sont de bon pronostic. Vingt pour cent de patientes de moins de 40 ans ont pu avoir une grossesse à terme [21].

On divise les cancers de l'endomètre en deux entités: le premier type est dit le cancer de la femme « jeune », c'est à dire qu'il survient autour de la ménopause ou après quelques années de ménopause [23]. Il est le plus souvent bien différencié et n'envahit le myomètre que superficiellement. Il est associé à une hyperœstrogénie et contient des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Ces récepteurs sont répartis de manière hétérogène dans la composante néoplasique et sont présents également dans le stroma sous-jacent. Le rôle des œstrogènes semble être celui d'un facteur de croissance qui favorise la multiplication d'une population de cellules néoplasiques préexistantes. Le deuxième

type de cancer beaucoup plus rare est dit le cancer de la femme « âgée ». Il survient chez des femmes de plus de 70 ans qui n'ont le plus souvent jamais pris d'œstrogènes. Il est de mauvais pronostic car peu différencié, de type séreux ou à cellules claires et envahissant le myomètre profondément. C'est un cancer le plus souvent non hormonodépendant.

4. Action des antiœstrogènes sur l'endomètre

4.1. Le tamoxifène

Le tamoxifène est un antiœstrogène largement utilisé comme traitement adjuvant dans le cancer du sein chez les femmes ménopausées. Mais de nombreuses inconnues persistent dans le mécanisme d'action du tamoxifène au niveau de l'endomètre. Cette molécule a dans la plupart des cas un effet anti-œstrogénique au niveau de l'endomètre, mais elle peut avoir un faible effet œstrogénique [24]. Cet effet œstrogénique s'exerce par l'intermédiaire des ER α et ER β que l'on détecte au niveau de l'endomètre de patientes traitées par tamoxifène [25]. L'histologie la plus fréquente qui sera mise en évidence sous tamoxifène est une atrophie glandulokystique qui correspond à une dilatation des glandes qui sont bordées par un épithélium cubique aplati. Cette modification est fréquente chez les femmes ménopausées sans traitement et ne nécessite pas de prise en charge particulière. L'ER α mais aussi l'ER β sont mis en évidence dans l'endomètre atrophique des patientes traitées par tamoxifène en quantités similaires à celles trouvées chez des patientes non traitées. Il a été suggéré que l'ER β disparaît plus rapidement que l'ER α dans des tissus en prolifération et que l'ER β aurait une action antiproliférative. Ceci pourrait permettre de comprendre l'action œstrogénique ou antiœstrogénique de molécules comme le tamoxifène, selon le niveau de chacun des récepteurs [25].

Le polype est la lésion endométriale la plus fréquente sous tamoxifène [26]. L'aspect histologique de ces polypes sous tamoxifène est particulier. Il est constitué le plus souvent de glandes kystiques bordées par un épithélium atrophique comparables de manière caricaturale à un endomètre atrophique et kystique de la ménopause. Le stroma est redémateux et bien vascularisé. Ces polypes, souvent de grande taille, peuvent saigner ou donner des images échographiques inquiétantes. Les polypes hyperplasiques existent sous tamoxifène mais sont beaucoup moins nombreux que les polypes glandulokystiques. Les ER α et surtout les ER β dans le stroma des polypes de patientes traitées sont présents à des taux plus faibles que dans les polypes des patientes sans traitement. Cette différence du rapport ER α /ER β dans le stroma des polypes pourrait avoir une signification pronostique dans la progression de ces lésions, ce qui reste à démontrer. Les hyperplasies sans atypie

cytologique, diffuses à toute la cavité endométriale, sont rares et beaucoup moins fréquentes que chez les femmes sous traitement par œstrogènes seuls. On ne sait pas clairement si les hyperplasies sans atypie cytologique sont plus fréquentes chez les patientes traitées par tamoxifène que chez les femmes du même groupe d'âge sans traitement. Elles sont l'indication d'un traitement médical par des progestatifs. Le cancer endométrial est diagnostiqué plus souvent chez les femmes sous tamoxifène que chez les femmes ayant eu un cancer du sein sans traitement antiœstrogénique. L'augmentation du risque de développer un cancer de l'endomètre est évaluée à 2 pour 1000 et est associée à la dose et à la durée du traitement [27]. Les ER α et les ER β sont présents dans les cancers associés au tamoxifène au même taux que dans les cancers détectés chez des patientes ménopausées sans traitement. Ce cancer est le plus souvent bien différencié et de type endométrioïde. Il reste de bon pronostic et ne modifie pas la survie. Quelques formes histologiques plus rares ont été décrites sous tamoxifène, comme des carcinosarcomes ou des cancers séreux qui ont un pronostic plus sévère comme chez les patientes du même âge non traitées.

4.2. Les autres modulateurs des récepteurs des œstrogènes sélectifs (SERMS)

Les modulateurs des récepteurs des œstrogènes sélectifs (SERMS) sont des molécules qui exercent des effets œstrogéniques uniquement sur certains organes. Le raloxifène est un benzothiaphène non stéroïdien, proche du tamoxifène [28]. Cette molécule se lie avec les récepteurs des œstrogènes et a des effets agonistes et antagonistes sur les organes œstrogénodépendants. Contrairement au tamoxifène, le raloxifène ne semble pas avoir d'effet agoniste sur l'endomètre et n'induit pas d'épaississement de la muqueuse endométriale ni de saignement [29,30]. Des études à long terme avec des biopsies d'endomètre après un an de traitement sont nécessaires pour confirmer ces données prometteuses.

Références

- [1] Mutter GL, Ferency A. Anatomy and Histology of the Uterine Corpus. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fifth Edition. New York: Karman RJ; 2002. p. 383-419.
- [2] Bergeron C. Histologie et physiologie de l'endomètre normal. *Encycl Méd Chir*, Elsevier, Paris, Gynécologie 1997;31 L-10 8p.
- [3] Emsark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors, an overview. *J Intern Med* 1999;246:133-8.
- [4] Lecce G, Meduri G, Ancillotti M, Bergeron C, Perrot-Applanat M. Presence of ERE in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal and vascular cells. *J Clin Endocrinol Met* 2001;86(3):1379-86.

- [5] Fujimoto J, Hirose R, Ichigo S, Sakaguchi H, Li Y, Tamaya T. Expression of progesterone receptor form A and B mRNAs in uterine leiomyoma. *Tumour Biol* 1998;19:126-31.
- [6] Wang H, Critchley HO, Kelly RW, Shen D, Baird DT. Progesterone receptor subtype B is differentially regulated in human endometrial stroma. *Mol Hum Reprod* 1998;4:407-12.
- [7] Vegno E, Shabbar MM, Wes DX, Goldman ME, O'Malley BW, McDonnell DP. Human progesterone A form is a cell- and promoter specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol Endocrinol* 1993;7:1244-55.
- [8] Kleiman D, Sharon Y, Surov I, Luder V. Human endometrium in cell culture: a new method for culturing human endometrium as separate epithelium and stromal components. *Arch Gynecol* 1983;234:103-12.
- [9] Takami Y, Masahiko M. Evidence for direct regulation of epidermal growth factor receptors by steroid hormones in human endometrial cells. *Human Reprod* 1991;6:1365-9.
- [10] Watson H, Franks S, Bonney RC. Regulation of epidermal growth factor receptor synthesis by ovarian steroids in human endometrial cells in culture. *J Reprod Fertil* 1996;107:199-205.
- [11] Bargmann CL, Hung CL, Weinberg RA. The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein. *Nature* 1986;319:230-4.
- [12] Rio MC, Belloq JP, Gairard B, Rasmussen UB, Krust A, Koehl C, et al. Specific expression of the p52 gene in subclasses of breast cancers in comparison with expression of the estrogen and progesterone receptors and the oncogene ERB2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9243-7.
- [13] Ravn V, Teglbjaerg CS, Vistfeldt J. Mucin-type carbohydrates (type 3 chain antigens) in normal cycling human endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11:38-46.
- [14] Rebello R, Green FHY, Fox H. A study of the secretory immune system of the female genital tract. *Br J Obstet Gynecol* 1975;82:812-6.
- [15] Ferency A, Bergeron C. Endometrial hyperplasias. In: Lowe D, Fox Churchill Livingstone H, editors. *Advances in Gynaecological Pathology*. 1992. p. 7-34.
- [16] Ferency A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progestin treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:126-31.
- [17] Kurman RJ, Kaminski PP, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;59:403-12.
- [18] Bergeron C, Nogales FF, Maccoroli M, Abeler V, Devillard P, Müller-Holzner E, et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *Am J Surg Path* 1999;23:1102-8.
- [19] Janicek MF, Rosenheim NB. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994;52:373-8.
- [20] Lee KR, Scully RE. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:201-13.
- [21] Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997;90:434-40.
- [22] Ronnen BM, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Fifth Edition. New York: Kurman RJ; 2002. p. 467-500.
- [23] Deligdisch L, Cohen CJ. Histologic correlates and violence implications of endometrial carcinoma associated with adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1985;56:1452-5.
- [24] Cohen I, Beyth Y, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Cardiba M, et al. Estrogen and progesterone receptor expression in postmenopausal tamoxifen-exposed endometrial pathologies. *Gynecol Oncol* 1997;67:8-15.
- [25] Wakeling AE. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antiestrogens. *Endocr Relat Cancer* 2000;7:17-28.
- [26] Corley D, Rowe J, Curtis MT, Hogan WM, Naumoff JJ, Livolsi VA. Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. *Obstet Gynecol* 1992;79:111-6.
- [27] Bergman L, Beelen ML, Galtee MP, Hollema H, Benraad J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Comprehensive Cancer Centres'ALERT Group, Assessment of liver and endometrial cancer risk following tamoxifen*. *Lancet* 2000;356:881-7.
- [28] Cano A, Hermenegildo C. The endometrial effects of SERMs. *Hum Reprod Update* 2000;6:244-54.
- [29] Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
- [30] Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argenta R, Ciplan RH, Kaickerbocker RK, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1747-54.



Explorations biologiques de la fonction gonadique

B. Siliart, L. Jaillardon

L'exploration biologique de la fonction gonadique chez les carnivores domestiques se fait essentiellement par les dosages sanguins d'estradiol, de progestérone, de testostérone et de prolactine, mais les protocoles utilisés varient aussi bien avec le sexe qu'avec l'espèce. De plus, la castration de convenance étant une pratique très répandue, des protocoles particuliers sont appliqués pour les animaux castrés. Le choix des explorations est fondé sur la connaissance de la physiologie des gonades, en particulier de leur régulation par le système nerveux central et les hormones hypophysaires. Chez les mâles, les protocoles comprennent le plus souvent un test de stimulation testiculaire par la human chorionic gonadotrophin, ils permettent de confirmer une tumeur testiculaire, une hyperplasie bénigne prostatique, la castration, ou de déterminer une cause d'hypogonadisme ou d'infertilité. Chez les femelles, les protocoles sont très variés en fonction de l'intérêt clinique, ils reposent notamment sur l'observation des variations hormonales pour rechercher une explication ou au contraire une discordance par rapport aux signes observés et aux frottis vaginaux, ils permettent de repérer l'ovulation et de déterminer la cause d'un anestrus ou d'une infertilité, de chaleurs anormales ou de galactorrhée, de mastose, ou encore de faire un diagnostic de gestation chez la chienne. Ils peuvent aussi être intéressants dans certaines anomalies dermatologiques ou dans l'obésité. On peut aussi explorer la production surénale de stéroïdes gonadiques, en particulier chez le furet castré ou le chat, par une stimulation avec le tétracosactide d'adrenocorticotrop hormone.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Estradiol ; Progestérone ; Testostérone ; Prolactine ; Relaxine ; HCG ; Carnivores

Plan		Explorations des dysendocrinies gonadiques chez les femelles	
■ Introduction	2	Impuberté et anestrus	6
■ Endocrinologie gonadique	2	Infertilité	6
■ Protocoles d'exploration gonadique	4	Suivi de reproduction et diagnostic de gestation	7
■ Explorations des dysendocrinies gonadiques chez le mâle	5	Chaleurs anormales, Hyperestradiolémie	7
Tumeur testiculaire	5	Hyperprogestéronémie physiologique de métrastus	7
Hyperplasie bénigne prostatique	5	Kydes lutéaux, Contraception	7
Hypogonadisme	5	Alopécie saisonnière et X	7
Infertilité	5	Galactorrhée persistante (permanente)	8
Contrôle de castration	5	Mastose sans lactation chez la chatte ou le chat	8
		Rémanence ovarienne	8
		Comportement mâle	8
EMC - Vétérinaire			1
Volume 9 - n° 3 - août 2012			
http://dx.doi.org/10.1016/S1294-4002(12)00044-4			

● Affections induites par la castration	8
Alopécie	8
Hirsutisme chez le chien	9
Incontinence urinaire	9
Obésité	9
Maladie surrénalienne du furet	9
● Conclusion	9

■ Introduction

La fonction gonadique est essentielle à la reproduction, mais ses dysfonctions peuvent aussi avoir des conséquences graves sur tout l'organisme. L'endocrinologie gonadique a la particularité de présenter de grandes variations selon le sexe et l'espèce. Pour toutes ces raisons, à la différence des autres fonctions endocrines, les explorations biologiques de la fonction gonadique ne sont pas fondées sur un protocole classique unique, mais un protocole particulier doit être adapté à chaque cas clinique. Le choix des dosages et des tests repose sur la connaissance des processus biochimiques et physiologiques qui régissent la fonction gonadique, afin d'en dépister les anomalies.

■ Endocrinologie gonadique

La régulation de la fonction gonadique est sous la dépendance du système nerveux central (fig. 1).

qui intègre toutes les données externes (luminosité, température, présence d'animaux du sexe opposé, de l'ennemi en chaleurs, etc.)^(1,2) et internes (état d'embonpoint, maladies, niveau énergétique, etc.) et émet en réaction les neurotransmetteurs appropriés pour une adaptation optimale de l'organisme à ces conditions. Ces neurotransmetteurs activent ou inhibent la sécrétion hypothalamique de gonadotrophin releasing hormone (GrRH) qui stimule la sécrétion hypophysaire de follicle stimulating hormone (FSH) et de luteinizing hormone (LH), les gonadotrophines qui régulent les activités gonadiques⁽³⁾. La FSH stimule la folliculogénèse ovarienne et la spermatogénèse testiculaire, ainsi que la production d'œstrogène par les gonades. La LH stimule l'activité lutéale chez les femelles et la synthèse de testostérone chez les mâles. Depuis quelques années, de très nombreuses publications montrent que l'activité gonadique est contrôlée par de nombreux facteurs qui reflètent les activités et les affections de l'organisme, comme la leptine (cytokine adipocytaire régulatrice de l'équilibre nutritionnel) qui stimule la production de GrRH et joue un rôle important dans la puberté^(4,5), la kisséptine (acteur majeur du rétrocontrôle des stéroïdes sur la sécrétion de GrRH)⁽⁶⁾ ou encore le neuropeptide Y (facteur hypothalamique coordinateur entre les différentes fonctions de l'organisme et ses besoins énergétiques). La sécrétion épiphysaire de sérotonine et de mélatonine en fonction de la luminosité assure en grande partie la synchronisation de l'activité sexuelle avec les saisons.

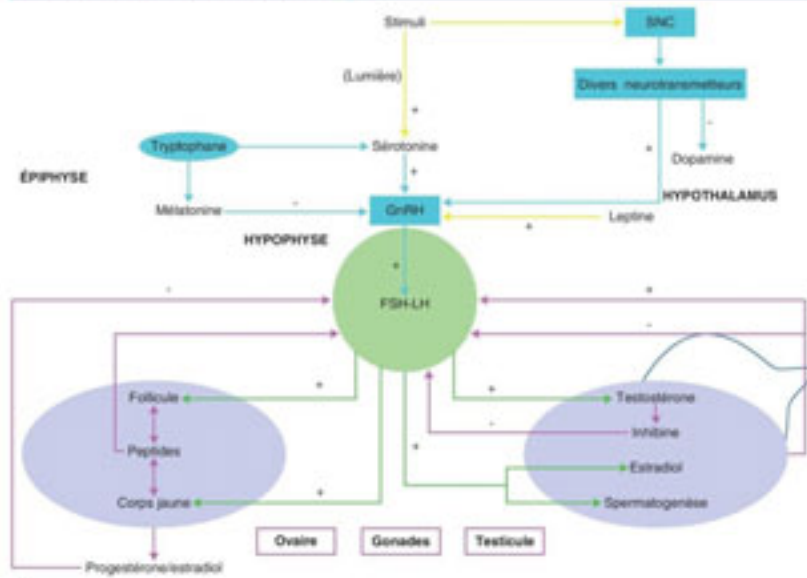


Figure 1. Régulation de la fonction gonadique. SNC : système nerveux central ; FSH : follicle stimulating hormone ; LH : luteinizing hormone ; GrRH : gonadotrophin releasing hormone.

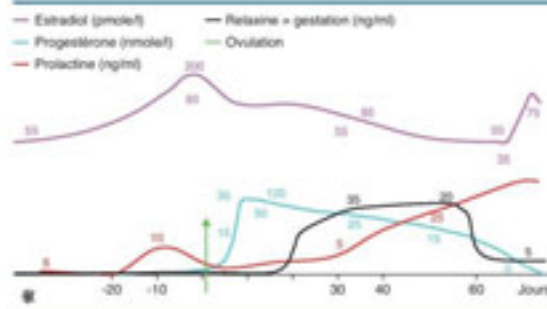


Figure 2. Variations au cours du cycle estral chez la chienne. Valeurs usuelles (LDH-Vet Nantes).

L'hypophyse sécrète aussi une hormone très importante pour la reproduction : la prolactine (PRL) qui fait partie de la grande famille des hormones de croissance, avec une forte activité anabolique. Son rôle sur la reproduction est très important, aussi bien chez le mâle que chez la femelle à tous les stades du cycle reproducteur. Chez la femelle, elle est indispensable à la maturation folliculaire (synthèse d'estradiol et maturation ovocytaire), à la formation et au maintien du corps jaune, à la fécondation et au développement pré-implantatoire, à la nidation comme au développement fœtal¹⁹. Chez le mâle, elle augmente les récepteurs à la LH, et la qualité du liquide séminal. La prolactine intervient aussi dans l'immunité. Des récepteurs à la PRL sont présents sur les cellules immunitaires (lymphocytes T et B, et monocytes) : elle stimule la prolifération des lymphocytes, leur sensibilité aux interleukines 2 et la production des anticorps. Enfin, elle intervient dans le comportement sexuel et de reproduction. Quand elle est anormalement produite, elle exacerbe l'anxiété. La prolactine est stimulée par l'estradiol et la sérotonine, inhibée par la progesterone, la tri-iodothyronine et la dopamine.

En plus du contrôle hypophysaire, l'activité gonadique, dont celle cyclique de l'ovaire, est permise par la sécrétion à chaque stade de peptides gonadotropes spécifiques qui assurent le passage au stade ultérieur en inhibant ou en activant la sensibilité (modifications du nombre de récepteurs) aux gonadotrophines. Par exemple, certains peptides inhibent le développement des follicules primordiaux en cavitaires, leur hétérisation ou le développement des autres follicules. D'autres peuvent agir directement sur la sécrétion des gonadotrophines comme le couple inhibine/stimuline qui module l'action de la FSH. D'autres sont des facteurs de croissance : epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor (IGF)²⁰, ou encore la relaxine^{21,22}. Cette dernière est un facteur collagénique, sécrété par le placenta et la matrice utérine chez les femelles gestantes, qui facilite la dilatation pubienne lors de la parturition. Elle joue également un rôle important sur la prostate et plus généralement c'est un facteur antifibrotique, essentiel au système cardiovasculaire²³. La plupart de ces peptides ont aussi une action sur le système nerveux central²⁴.

Les gonades des deux sexes, mais aussi les corticosurrénales, produisent les stéroïdes sexuels : progesterone et 17OH-progesterone, andostéroïdène et

testostérone, estradiol et estrone. En revanche, les quantités produites sont différentes en fonction des sexes ou des stades du cycle : progesterone et estradiol dominent chez la femelle, testostérone et estradiol (qui jouent un rôle important dans la libido) chez le mâle. Dans certains tissus (prostate, peau), la testostérone est activée en 5 α -dihydrotestostérone, responsable des caractères sexuels secondaires. Après leur sécrétion, les stéroïdes sont transportés dans le sang par des protéines spécifiques : la sex binding protein qui transporte androgènes et œstrogènes, et la cortisol binding protein (CBG) qui transporte glucocorticoïdes et progestagènes.

Il existe de nombreux médicaments couramment employés en médecine vétérinaire qui perturbent les fonctions gonadiques, en particulier d'autres stéroïdes :

- les corticoïdes (par inhibition directe de la stéroïdogenèse et par compétition sur la CBG qui libère anormalement la progesterone) ;
- les progestagènes (inhibiteurs de la synthèse des gonadotrophines, de prolactine et de la testostérone) utilisés comme contraceptifs, anti-inflammatoires ou anti-androgènes ;
- les antiandrogènes (flutamide, gribéfanone), qui sont aussi des antiœstrogènes majeurs ;
- le trilostane (inhibiteur de la synthèse de la 17OH-progesterone à l'origine des autres stéroïdes) ;
- des inhibiteurs des récepteurs (agléptine pour la progesterone et tamoxifène pour l'estradiol).

Bien que les régulations gonadiques soient orchestrées par les mêmes peptides et hormones, les variations hormonales au cours des cycles sexuels présentent des particularités d'espèce^{25,26}. La sécrétion d'estradiol augmente progressivement par pics successifs avant les premiers signes de proœstrus. L'amplitude des pics augmente ensuite jusqu'à la fin de l'œstrus et diminue peu après l'ovulation. Au moment de l'œstrus, la progesterone, qui était faible, s'effondre pour augmenter brusquement après l'ovulation. Chez la chienne, cette augmentation est forte et persiste 2 mois qu'il y ait eu fécondation ou non. Chez la chatte, l'augmentation de progesterone est moins importante et moins durable en l'absence de fécondation^{27,28}. De même chez la basset, qui ovule difficilement en l'absence de coït. La prolactine augmente avec les pics d'estradiol, ainsi que lorsque la progesterone diminue. La relaxine est sécrétée en quantité notable en cas de gestation vers la troisième semaine (Fig. 2).

Tableau 1.
Principaux protocoles d'exploration gonadique des carnivores domestiques.

Test à l'hCG	<p>Protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - T0 : 1^{er} prise de sang + injection i.m. d'hCG (dose 50 UI/kg, chien, chat, furet) - T0 + 20 à 24 heures : 2^e prise de sang <p>Intérêt chez le mâle (chien, chat, furet) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - suspicion d'hypogonadisme mâle ou contrôle de castration : dosages de testostérone et d'estradiol - suspicion de tumeur testiculaire : dosages de testostérone, d'estradiol et de progestérone <p>Intérêt chez la femelle (chiens, chats, furets) : induction de l'ovulation ; dosage de progestérone</p>
CPSE	Hyperplasie bénigne de la prostate
Suivi de cycle chez les femelles	<p>L'exploration doit être réalisée au cours d'un cycle oestral, afin de contrôler la cinétique des deux principales hormones féminines : estradiol et progestérone, et éventuellement prolactine. Ceci nécessite au moins sept prélèvements</p> <p>Protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} prélèvement : dès le début du proœstrus - 2^e, 3^e, 4^e prélèvements : pendant l'œstrus présumé <p>Chiens : si possible à contrôler par des frottis</p> <p>Chats : avant le coït, puis 24 heures et 72 heures après le coït</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3^e prélèvement : dès le début du diœstrus - 6^e prélèvement : 2 à 3 semaines après la fin de l'œstrus <p>Dosages : estradiol et progestérone (+ prolactine)</p> <p>Intérêt : infertilité</p>
Exploration de la rémanence ovarienne	<p>Protocole chiens : 1^{er} prélèvement : dès l'apparition des signes de pseudo-œstrus</p> <p>Si frottis d'œstrus : injection d'hCG, 2^e prélèvement : 10 jours plus tard</p> <p>Si absence de frottis d'œstrus : 2^e prélèvement 10 jours plus tard ; 3^e prélèvement 10 jours plus tard</p> <p>Protocole chats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{er} prélèvement : dès l'apparition des premiers signes de pseudo-œstrus lorsque l'œstrus est flagrant, injection d'hCG - 2^e prélèvement : 7 à 10 jours après l'injection d'hCG - 3^e prélèvement : en fonction du résultat du 2^e prélèvement <p>Dosages : estradiol et progestérone</p>
Anomalies diverses (saignements anormaux, pertes vaginales, cycle anormal, etc.)	<p>Trois prélèvements à 30 jours d'intervalle (si possible accompagnés de frottis)</p> <p>Dosages : estradiol et progestérone (+ prolactine)</p>
Maladie surrénalienne (maladie du furet castré, «Cushing» du furet) : stimulation à l'ACTH indispensable	<p>Dose : 1/3 ampoule (1 ampoule = 0,25 mg) par animal de tétracosactide d'ACTH (Synacthène®)</p> <p>Protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> - T0 : injection i.m. d'ACTH - T0 + 1h.30 : prise de sang unique <p>Dosages : estradiol + androsténone / 17-OH-progestérone</p>

ACTH : adrenocorticotropin hormone ; CPSE : contre produit spécifique antigène canine ; hCG : human chorionic gonadotropin ; i.m. : voie intramusculaire.

■ Protocoles d'exploration gonadique

Ils sont basés sur la recherche d'anomalies, concernant les variations physiologiques des sécrétions de stéroïdes : estradiol, progestérone, 17-OH-progestérone, androsténone-dione, testostérone et prolactine (Tableau 1).

Bien que les molécules de stéroïdes soient identiques quelle que soit l'espèce, seules la progestérone et la testostérone peuvent être dosées facilement dans tous les laboratoires d'analyses, y compris humains, les autres stéroïdes (en particulier l'estradiol) et les peptides nécessitent des techniques propres à chaque espèce et doivent être effectués dans des laboratoires spécialisés.

Chez les mâles, l'exploration de la fonction gonadique repose généralement sur un test à la human chorionic

gonadotropin (hCG), analogue de la LH. Ce test peut aussi être utilisé chez les femelles. Il consiste à réaliser deux prélèvements, un avant et le second 24 heures après injection intramusculaire de 50 UI/kg d'hCG (Chorulon®). L'hCG induit la synthèse de testostérone chez le mâle et éventuellement l'ovulation chez la femelle. Sur le premier prélèvement, le but est de contrôler qu'il n'y a pas de sécrétion anormale d'estradiol ou de prolactine. Le second prélèvement permet d'évaluer la capacité de production d'androgènes ou de progestérone.

Chez les femelles, une simple stimulation à l'hCG est souvent sans intérêt, puisque son effet dépend du stade de l'activité ovarienne. Des protocoles différents doivent être adaptés aux hypothèses cliniques afin de pouvoir mettre en évidence les anomalies hormonales. On réalise plutôt une cinétique des variations hormonales, le but étant de dépister les anomalies de sécrétion. On répète

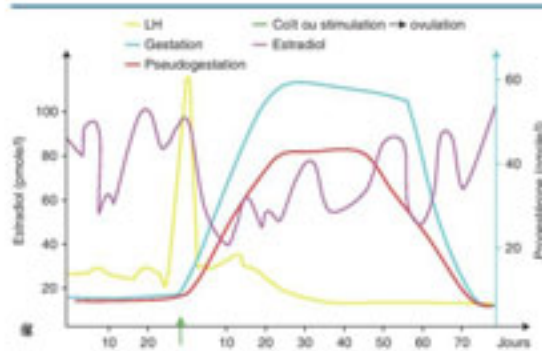


Figure 3. Variations hormonales au cours du cycle estral de la chatte. Elles sont identiques chez la femelle.

les pelèvements, soit périodiquement, soit en fonction des variations des signes cliniques, notamment des modifications des frottis vaginaux (Fig. 2, 3).

■ Explorations des dysendocrinies gonadiques chez le mâle

Tumeur testiculaire

Les tumeurs testiculaires du chien sont très fréquentes chez le sujet âgé (environ 10% de toutes les tumeurs du mâle). En cas de cryptorchidie non opérée dans le jeune âge, près de 50% des animaux sont atteints. Les séminomes forment des tumeurs volumineuses, les plus faciles à dépister cliniquement, mais elles ne sont pas les plus fréquentes^[10]. En effet, la répartition est d'un tiers de séminomes, un tiers de leydgiomes, un cinquième de séminomes, et il existe beaucoup de tumeurs mixtes, les deux testicules pouvant être atteints de tumeurs de types différents. En conséquence, de nombreuses tumeurs testiculaires ne sont pas visibles macroscopiquement, même si elles provoquent des perturbations hormonales^[10] et éventuellement des signes évocateurs (hypogonadisme, hernie péinéale, hyperplasie prostatique, signes cutanés, baisse de l'état général). En cas de suspicion, des examens complémentaires sont indispensables, en particulier un examen échographique et un test à l'hCG (Tableau 1).

Hyperplasie bénigne prostatique

Cette maladie, due à une hypersécrétion d'androgènes et de relaxine, est fréquente chez le mâle entier et est souvent associée à une tumeur testiculaire. Chez le chien, elle peut être dépistée (en cas de doute ou d'impossibilité de toucher rectal) par le dosage de la *canine prostatic specific antigen esterase* (Tableau 1). Cette enzyme, à activité trypsique, est voisine du *prostatic specific antigen* mesuré chez l'homme et son activité sérique augmente en cas d'hyperplasie prostatique, cela ne présageant pas du caractère malin ou bénin.

EMC - Vétérinaire

Hypogonadisme

En dehors des cas d'infertilité, ou de ceux de tumeur testiculaire avec féminisation, la présentation clinique de l'hypogonadisme est assez fruste : l'atrophie testiculaire marquée n'atteint qu'un cinquième des chiens et le principal motif de consultation est souvent dermatologique. Les dosages hormonaux au cours du test à l'hCG montre une hypotestostéronémie dans tous les cas, mais l'hyperœstrogénémie n'est retrouvée que dans deux tiers des cas. La cause (Tableau 1) la plus fréquente est le vieillissement (dont les tumeurs), puis d'autres dysendocrinies dont l'hypothyroïdie et l'hypercorticisme, les administrations de stéroïdes et d'antifongiques (particulièrement dans l'espèce féline), et toutes les maladies sévères ou les graves erreurs nutritionnelles entraînant des carences en acides gras essentiels et en vitamines. Il faut signaler que chez les jeunes adultes, on peut suspecter des impubertés centrales d'origine aussi bien génétique, environnementale^[11,12] que iatrogène.

Infertilité

Avant toute exploration biologique, l'examen de sperme s'impose, car la mauvaise qualité du sperme est la première cause à éliminer. Un culot urinaire peut éventuellement être intéressant en première intention, car il doit contenir des spermatozoïdes en raison de l'éjaculation rétrograde fréquente chez un étalon actif.

Le test à l'hCG s'impose en cas d'anomalie du spermogramme car il faut rechercher une cause hormonale. On procède aux dosages de la prolactine et de la progestérone, en plus de la testostérone et de l'œstrogène. Si l'exploration gonadique se révèle anormale, il faut la compléter par une exploration thyroïdienne et cortico-surrénalienne (cf. supra).

Contrôle de castration

C'est une exploration qui est surtout pratiquée chez le chat et le furet car, dans ces espèces (plus souvent que chez le chien), il peut exister une forte production surrénalienne de stéroïdes gonadiques par les animaux castrés, qui fait douter de l'efficacité de la castration. En effet, sans contrôle gonadique, les fortes sécrétions

de gonadotrophines (en particulier en périodes de forte luminosité) agissent directement sur les surrénales. Il n'y a pas une hyperproduction de cortisol, mais d'estradiol et/ou de divers autres stéroïdes. Cela induit une persistance du comportement sexuel dont le manque chez le chat.

Pour distinguer ce processus pathologique d'hyperproduction surrénale d'un défaut de castration (en particulier sur des animaux mono- ou cryptorchides), on pratique un test à l'hCG : la mesure de l'estradiol permet de confirmer une sécrétion excessive et la mesure de la testostérone de différencier une production surrénale (peu de variations entre les deux valeurs) d'une production gonadique (forte différence entre les deux valeurs). Si aucune de ces hormones n'est modifiée, il est possible de doser des précurseurs actifs comme la 17OH-progesterone ou l'androsténone. En revanche, la mesure du cortisol présente peu d'intérêt.

■ Explorations des dysendocrinies gonadiques chez les femelles

Il n'y a pas de protocoles standard et le choix des explorations gonadiques dépend de la présentation clinique.

Impubérisme et anestrus

Absence de chaleurs

C'est un motif de consultation, surtout chez la chienne, mais avant d'entreprendre l'exploration gonadique il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas de chaleurs inapparentes⁽¹⁶⁾. Lorsque le propriétaire est un particulier, il n'est pas exceptionnel qu'il ne s'opère pas les périodes d'œstrus. Dans un élevage, certaines chiennes dominées n'expriment pas leurs chaleurs. Dans les deux cas, il est préférable de faire un frottis vaginal mensuel sur 6 mois pour confirmer l'absence d'activité gonadique. Quand au cours de ce suivi on observe des images anormales pour un œstrus sur le frottis vaginal, l'exploration hormonale doit être entreprise pour rechercher une production d'hormone gonadique : dans un premier temps par un simple dosage d'estradiol et de progesterone, et si les résultats ne concordent pas il faut choisir entre un suivi (plusieurs prélèvements pour observer la cinétique hormonale) ou d'autres dosages, en particulier la prolactine, selon les cas (Tableau 1).

Puberté très retardée

On peut dans ce cas suspecter une anomalie chromosomique. De nombreuses anomalies ont été répertoriées dans l'espèce canine entraînant un hypogonadisme, même s'il n'y a pas d'intersexualité évidente. L'examen des gonades peut révéler une gonade mixte ou un oostestis, un utérus peut être présent et un pyométre peut se développer en l'absence de cycle. La « vulve » est souvent arrondie et abaissée vers l'ombilic, et peut présenter un clitoris péniforme.



Seul un caryotype permet de confirmer l'anomalie avec certitude, les productions hormonales gonadiques étant très variables. Un phénotype sexuel ambigu peut aussi être dû à des administrations de progesterone chez la mère. En effet, sa transformation surrénale en androsténone et en estradiol peut induire des anomalies de l'embryogenèse⁽¹⁷⁾.



Anestrus chez l'adulte

Chez l'adulte, l'anestrus avéré est souvent, comme l'hypogonadisme chez le mâle, secondaire à d'autres dysendocrinies (hypothyroïdie et hypercorticisme), aux administrations de stéroïdes ou d'antifongiques, ou encore à des maladies sévères et à de graves erreurs nutritionnelles. En première intention, il est nécessaire de faire un bilan biologique classique, puis des dosages d'estradiol, de progesterone et de prolactine (une hyperprolactinémie inhibant l'activité cyclique) et éventuellement un bilan thyroïdien et corticosurrénalien.

Infertilité

Quand aucune affection gonadique ou extragonadique n'a pu être mise en évidence, un suivi hormonal du cycle s'impose, avec dosage de l'estradiol, de la progesterone et de la prolactine, afin d'identifier la cause de l'infertilité^(18,19). Ce suivi peut s'accompagner d'une observation des frottis vaginaux et, éventuellement, d'une ou plusieurs présentations au mâle. L'ensemble permet d'identifier un certain nombre de causes de l'infertilité.

Cycle endocrinien normal

La cause principale de l'apparente infertilité est un mauvais choix du moment de présentation au mâle (trop précoce ou retardé).

Absence d'ovulation

L'estradiol ne s'élève que modérément pendant plusieurs jours (cela peut durer très longtemps), mais il n'y a jamais d'augmentation de la progesterone. C'est assez classique au cours des premières chaleurs post-pubertaires. Sinon, il peut s'agir d'un hypogonadisme secondaire à une hypothyroïdie, qu'il faut rechercher dans un second temps⁽²⁰⁾.

Lutéolyse précoce

L'estradiol s'élève normalement, il y a une augmentation de la progesterone nette (témoin de l'ovulation), mais elle décroît rapidement au bout de quelques jours. Cette affection peut se rencontrer chez des chiennes atteintes de nombreuses maladies⁽²¹⁾, mais plus fréquemment il s'agit de jeunes chiennes, qui peuvent souffrir d'une endométrite discrète (sans pertes). L'inflammation utérine provoque une sécrétion de prostaglandines à l'origine d'une lutéolyse rapide après la formation du corps jaune, ce qui induit un retour en œstrus et des chaleurs rapprochées tous les 3 à 4 mois. Chez des chiennes plus âgées, le risque d'infection est majeur et une métrite sévère peut s'installer rapidement.

Déclenchement des chaleurs sur œstrus prolongé

Quand aucune maladie n'est déclarée, il existe plusieurs protocoles de déclenchement de l'œstrus⁽²²⁾, mais il est prudent, en parallèle, de faire un suivi de la cinétique des hormones gonadiques (estradiol, progesterone). Cela permet de s'assurer qu'il existe bien une maturation folliculaire et une ovulation, que la présentation au mâle a été faite au moment adéquat et que les corps jaunes se maintiennent pendant au moins 5 semaines. Cela permet de différencier un trouble de la reproduction d'une mauvaise conduite d'élevage.

Suivi de reproduction et diagnostic de gestation

Quand une chienne est en bonne santé et présente des chaleurs normales, il peut être intéressant de réaliser un suivi hormonal (Tableau 1) pour optimiser la présentation au mâle, dans la mesure où la date de début d'œstrus est difficile à déterminer et que les signes comportementaux ne sont pas constamment en adéquation avec le déroulement du cycle. L'idéal est de mesurer l'œstradiol et la progestérone en fonction de l'évolution des frottis vaginaux. Le but étant de cerner la forte augmentation de la progestérone (quelques heures à quelques dizaines d'heures après l'ovulation) qui correspond au nombre maximal d'ovules mûrs et qui permet d'accroître notablement le taux de fécondité. Pour ce suivi, la mesure de l'œstradiol est très précieuse car elle permet de contrôler la maturation folliculaire et d'interpréter des variations de la progestérone, quand celle-ci ne montre pas un pic post-ovulatoire bien net. Malheureusement, à l'heure actuelle seul le dosage semi-quantitatif de la progestérone est disponible en test rapide.

Biologiquement, le diagnostic de gestation n'est possible que chez la chienne⁽¹⁶⁾. Il est basé sur le dosage de la relaxine (test rapide Ovuchek sybriotics[®]), sécrétée après le vingtième jour de gestation par le placenta et l'utérus (déchus). L'augmentation est très nette la quatrième semaine. Étant donné les performances échographiques, le dosage de relaxine est surtout intéressant chez des chiennes obèses ou très difficiles à examiner.

Chaleurs anormales. Hyperœstradiolémie

L'hyperœstradiolémie ne se présente que dans trois quarts des cas sous forme de chaleurs persistantes ou récidivantes. Chez les jeunes femelles, au cours de leur premier cycle, il peut juste s'agir d'une insuffisance de maturation folliculaire, qui ne permet pas l'ovulation. Chez les chiennes adultes et âgées, les modifications cutanées sont beaucoup plus fréquentes, essentiellement des dépilations et une hyperpigmentation (>80%), accompagnées de prurit dans un tiers des cas. Les chiennes sont majoritairement obèses, et présentent polyphagie, fatigabilité et polyuropolydipsie dans un quart des cas. Elles ont souvent des ovaires polykystiques⁽¹⁷⁾, des affections utérines et/ou des tumeurs mammaires. Dans tous les cas, il est important de réaliser un diagnostic rapide, car l'hyperœstradiolémie a des conséquences délétères non seulement sur la sphère génitale, mais sur tout l'organisme⁽¹⁸⁾.

Si les femelles sont âgées et non destinées à la reproduction, l'ovariectomie complète d'une analyse histopathologique est certainement la démarche la plus raisonnable. En revanche, s'il s'agit d'une jeune femelle et que le propriétaire désire conserver ses capacités reproductrices, il est préférable de confirmer l'hyperœstradiolémie. Si elle est avérée, une administration d'hCG doit être tentée pour déclencher l'ovulation. La mesure de la progestérone à 3 et 10 jours plus tard permet de contrôler qu'elle a bien eu lieu (Tableau 1). Cependant, il est absolument nécessaire d'éclairer le propriétaire d'un risque de complication infectieuse, susceptible de compromettre l'avenir reproducteur de la chienne.

Il faut noter qu'il existe une hyperœstradiolémie physiologique en fin de diœstrus et au début de la lactation, qui peut avoir des retentissements sur toute la sphère

génitale, ce qui peut entraîner une turgescence vulvaire et une attrance des mâles, mais il ne s'agit pas de chaleurs (Fig. 2).

Hyperprogestéronémie physiologique de métœstrus. Kystes lutéaux. Contraception

Les progestagènes produits lors d'activité lutéale, ou administrés en vue d'un effet contraceptif ou anti-inflammatoire, sont susceptibles d'entraîner une polydysendocrinie. Les composants de cette polydysendocrinie varient en fonction des individus : hypercortisolisme et/ou hypothyroïdie et/ou acromégale (par synthèse de growth hormone mammaire) et/ou diabète^(19,20,43), et accroît le risque de tumeurs mammaires^(19,47).

Après dépistage d'une hyperprogestéronémie, la distinction entre des kystes lutéaux et un métœstrus physiologique à la suite de chaleurs passées inaperçues se fait par un suivi de la progestéronémie trois fois à 2 semaines d'intervalle. En cas de kystes, la progestéronémie ne décroît pas.

Quand les signes apparaissent progressivement après les chaleurs, il s'agit d'un processus pathologique sur une sécrétion physiologique de progestérone. Cette maladie est plus évidente dans les races lourdes : labrador, rottweiler. Elle apparaît entre 2 et 13 ans (pic : 8 à 11 ans) avec une aggravation à chaque cycle. Au début, elle peut passer inaperçue aux yeux des propriétaires car la gaité est spontanée en anœstrus. En revanche, à partir de 5/7 ans, les signes cutanés (aspect en carte de géographie chez les animaux à poils ras), l'emboisement, la PUVD et les ronflements deviennent très marqués et la castration ne permet pas toujours de guérir les dysendocrinies installées.

En conséquence, il faut attirer l'attention des propriétaires sur cette maladie et prescrire autant que possible la contraception médicale. Dès l'apparition des premiers symptômes, il faut non seulement rechercher une hypersecretion de progestérone, mais aussi de cortisol et d'IGF-1 et une hyposecretion de thyroxine (Tableau 1). En première intention, la suspicion peut être confortée par un bilan biologique classique qui révèle une augmentation de la glycémie, du cholestérol et de l'activité des phosphatases alcalines.

Alopécie saisonnière et X

Les dysendocrinies de diœstrus ont souvent un effet alopeciant. Les cycles étant réguliers et souvent liés aux variations de la luminosité, il peut exister une confusion avec les alopecies saisonnières déclenchées plutôt par les modifications de température, ou encore avec l'alopecie X. Cette maladie, comme son nom l'indique, est encore de cause inconnue, même s'il existe une forte suspicion d'une origine génétique, puisqu'elle affecte surtout les chiens de race nordiques (spitz, poméranien, samoyède et chow-chow)^(21,26,32). Elle apparaît progressivement au cours des années (la dépilation démarre en général au cou pour s'étendre sur tout le corps). Sans en être la cause principale, des anomalies de sécrétion de mélatonine et des productions surnormales excessives d'œstradiol⁽²²⁾ et de 17OH-progestérone semblent impliquées dans la pathogénie de la maladie. Il est possible d'objectiver cette hypersecretion par un test à l'adrenocorticotrope hormone (ACTH) avec mesure des stéroïdes gonadiques.

Galactorrhée persistante (permanente)

De très nombreuses chiennes présentent une tuméfaction mammaire et/ou une lactation à la fin du diestrus, mais certains animaux, chats comme chiens, femelle ou mâle, entiers ou castrés, ont un développement du tissu mammaire et/ou une lactation indépendante du cycle. Chez les chiennes, il peut s'agir d'un effet iatrogène : les traitements progestatifs inhibiteurs de la sécrétion de prolactine stoppent la lactation, mais augmentent les récepteurs à la prolactine et favorisent les effets abonds, contrairement aux dérivés de l'ergot de seigle.

La cause principale est une hyperprolactinémie, souvent associée à une production anormale ou à une administration de stéroïdes, qui stimulent la synthèse mammaire des récepteurs à la prolactine. L'hyperprolactinémie a plusieurs origines : souvent une hyperestradiolémie, une hypothyroïdie ou une anxiété chronique, plus rarement une hypertension portale due à une affection hépatique, ou exceptionnellement un prolactinome hypophysaire.

Dans un premier temps, l'exploration biologique consiste à mesurer la prolactine, la progestérone, l'estradiol et à évaluer la fonction thyroïdienne. La mesure des acides biliaires ou un examen d'imaginerie hypophysaire peuvent être utiles dans un second temps.



Mastose sans lactation chez la chatte ou le chat

L'emploi inapproprié de progestatifs (contraception ou à visée cutanée) brusquement interrompu, en particulier par la castration chirurgicale, peut déclencher un gonflement mammaire considérable, dû à une fibroadénomatose^[24] qui évolue en mammites nécrosantes^[25]. Aucune exploration biologique ne permet de passer simplement l'administration de progestatifs. Seul l'emploi d'un anti-concepteur des progestatifs (agiprington) en galvissant la mastose permet de confirmer le diagnostic.

Rémanence ovarienne

L'apparition de chaleurs, de troubles du comportement, de congestion mammaire ou de lactation est loin d'être exceptionnelle chez les femelles castrées. La cause peut en être une excrèse incomplète (environ 50% des cas), mais elle n'est pas toujours due à une faute chirurgicale. Des cellules ovariennes sont susceptibles de se détacher au cours de l'intervention pour se planter dans la cavité abdominale où elles vont croître sous la dépendance des gonadotrophines^[26]. Il peut aussi s'agir d'une administration involontaire de stéroïdes par l'entourage de l'animal : de nombreuses personnes reçoivent de tels traitements (même ménopausées, traitement de l'infertilité ou de tumeurs) qui contribuent à perturber leur thermorégulation (il peut aussi s'agir d'une femme enceinte), ce qui aboutit à des suans riches en stéroïdes. Ces hormones traversent facilement la peau des animaux au moment des contacts et provoquent des signes généraux. D'autre part, il peut y avoir (comme chez le mâle) une production corticostéroïdienne^[26, 27, 28] (tumeur ou hypertrophie, fréquente chez la chatte ou la femelle). Plus exceptionnellement, il a été décrit des anomalies congénitales (ovaire ectopique) chez la chatte, et il peut exister des métastases tumorales évoluant après la castration.

L'exploration biologique pour différencier toutes ces causes consiste, dans un premier temps, à réaliser un prélèvement sanguin pour doser estradiol, progestérone, prolactine et, quand cela est possible (chiennes), réaliser un frottis vaginal^[29]. D'autre part, si les signes sont essentiellement comportementaux, une analyse urinaire pour rechercher une cystite (dont les signes pourraient être confondus avec ceux d'une rémanence ovarienne) est intéressante.

Une hyperprogestéronémie isolée est en faveur d'un résidu ovarien, mais sur une chienne âgée, anciennement castrée, il peut aussi s'agir d'une tumeur surrénalienne.

Si l'estradiolémie est élevée sans hyperprogestéronémie, on administre de l'hCG (50 UI/kg) afin de déclencher une éventuelle ovulation qui prouve la présence d'un résidu ovarien. On réalise un second prélèvement 7 à 10 jours plus tard. S'il y a eu ovulation, la progestéronémie est très nettement augmentée. Si la progestéronémie reste faible, il faut rechercher une autre hypothèse pour la production d'estradiol.

L'arabamine doit pouvoir exclure la contamination par l'entourage, en revanche on pratique une stimulation à l'ACTH pour mesurer la production surrénalienne. Au cours de ce test, on dose la production d'estradiol, de 17OH-progestérone et d'androsténone. Toute augmentation post-stimulation est d'origine surrénalienne.

Chez des jeunes chiennes, l'estradiolémie et la progestéronémie peuvent être extrêmement faibles, alors qu'elles affirment très fortement les mâles. En général, le frottis montre des signes de vaginite.

Une hyperprolactinémie isolée signe une affection comportementale.

Comportement mâle

Certaines chiennes peuvent adopter un comportement de mâle, par exemple lever de la patte lors de la miction ou chevauchement d'autres femelles. Il s'agit la plupart du temps d'un comportement de dominance sans effet sur la fertilité. Exceptionnellement, elle peut être due à une impregnation androgénique (ovarienne ou surrénalienne) que l'on peut rechercher à l'aide d'une mesure d'androsténone.

■ Affections induites par la castration

Il y a trois catégories de conséquences indésirables aux castrations de convenance : des altérations du pelage (alopécie ou hirsutisme), un risque d'incontinence et d'obésité. Chez le furet, la castration peut être à l'origine d'une hypertrophie surrénalienne avec de graves répercussions sur l'ensemble de l'organisme, identifiée sous le nom de « maladie surrénalienne du furet ».

Alopécie

Il peut s'agir d'une chute brutale quelques jours après la castration, en raison d'un brusque passage de stéroïdes dans le sang, suivi d'une repousse spontanée dans les 2 mois. Mais, le plus souvent, il s'agit d'une perte lente de la densité du pelage en quelques mois ou années. En général, il est peu utile de mesurer les stéroïdes gonadiques, puisqu'il y a peu de production. En revanche, il peut y avoir une augmentation pathologique de l'estradiol (rémanence ovarienne ou production surrénalienne, en particulier chez le chat et le furet). Sinon,

la castration peut révéler une autre dysendocrinie et une évaluation de la production de cortisol et de thyroxine (T_4) doit être réalisée.

Hirsutisme chez le chien

Il peut exister une pousse irrégulière en touffes (moustaches, flancs); elle peut être due à des androgènes surrénaliens. Le dosage d'androsténone peut être demandé, mais son augmentation est inconstante.

Incontinence urinaire¹²

Quand elle se déclare dans les jours qui suivent la castration, le pronostic est réservé car il faut craindre une lésion nerveuse irréversible. Le plus souvent (comme Falopécie), l'apparition n'intervient que progressivement en quelques mois ou années (la stimulation du sphincter urétral dépend de récepteurs sensibles aux œstrogènes et aux α_1 -mimétiques). Les dosages d'hormones gonadiques sont sans intérêt, puisqu'elles sont à de faibles concentrations, ce qui est normal pour un animal castré.

Obésité

De nos jours, l'obésité est le risque le plus important puisque la castration est un facteur d'aggravation d'une maladie déjà favorisée par le contexte social. La castration perturbe la régulation endocrinienne de l'équilibre nutritionnel (comme l'augmentation de la production d'IGF-1 ou la baisse de sensibilité à la leptine). L'important est d'alerter systématiquement le propriétaire, afin qu'il surveille la prise de poids post-castration, pour agir avant que l'obésité n'apparaisse et ne s'installe. Les explorations gonadiques n'ont pas d'intérêt; en revanche, les mesures d'IGF-1 ou de leptine pour apprécier la sévérité de la maladie peuvent être intéressantes, ainsi qu'une évaluation thyroïdienne car les signes d'hypothyroïdie peuvent s'aggraver après castration.

Maladie surrénalienne du furet

Dans cette espèce sauvage, la sécrétion de gonadotrophines est particulièrement liée à la photopériode et sécrétée par les stéroïdes sexuels. Quand les furets sont castrés et soumis à un éclairage artificiel, la production de gonadotrophines est très forte. Elle peut être encore augmentée par l'hypersecrétion de leptine chez les animaux gras. Ces gonadotrophines induisent une hypertrophie de la corticosurrénale qui produit des quantités anormales d'hormones sexuelles qui sont aromatisées en œstrogènes dans le tissu adipeux. Cette production se traduit par une persistance du comportement sexuel, des pseudochaleurs chez la femelle, de la dysurie et de la strangurie, voire de l'agressivité chez le mâle. Chez le furet, les glandes surrénales peuvent être considérablement hypertrophiées, au point d'entraîner une forte dégradation de l'état général accompagnée d'amaigrissement et de dépilations du dos et de la queue.

Conclusion

La confirmation biologique d'une dysendocrinie gonadique peut être difficile. Dans tous les cas, il est important de faire un choix raisonné des tests, en élaborant un

protocole sur mesure, après avoir soigneusement pris en compte l'anamnèse, et les résultats de l'examen clinique général et génital.

■ Références

- Arb SP, Spankowsky S, Henzler W. Follicular cysts and prolonged oestrus in a female dog after administration of a deslorelin implant. *N Z Vet J* 2011; **39**:87-91.
- Arnold S, Hubler M, Reichler I. Urinary incontinence in spayed bitches: new insights into the pathophysiology and options for medical treatment. *Reprod Domest Anim* 2009; **44**(Suppl. 2):190-2.
- Bathgate RA, Samuel CS, Butcher TC, Goodrich AL, Trogan GW. Relaxin: new peptides, receptors and novel actions. *Trends Endocrinol Metab* 2003; **14**:207-15.
- Bartfeld JS. Undescended testis: current theories of etiology. *Curr Opin Urol* 2008; **18**:395-400.
- Bennett RG. Relaxin and its role in the development and treatment of fibrosis. *Trends Rev* 2009; **154**:1-6.
- Blotner S, Jewgenov K. Moderate seasonality in testis function of domestic cat. *Reprod Domest Anim* 2007; **42**:536-40.
- Chandrasekhar K, Lohachit C, Kiammasakul S, Axari E, Forsberg CL. Cervical patency during non-ovulatory and ovulatory estrus cycles in domestic cats. *Theriogenology* 2006; **66**:504-10.
- Behrend EN, Kottis R. Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; **40**:285-96.
- Brimel C, Feldman EC, Davidson AP, Nelson RW, Kass PH, Esteller Vico A, et al. Serum 17alpha-hydroxyprogesterone concentrations during the reproductive cycle in healthy dogs and dogs with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 2010; **236**:1208-14.
- Castellano JM, Bentzen AJ, Mikkelson JD, Tena-Sempere M. Kisspeptin: bridging energy homeostasis and reproduction. *Brain Res* 2010; **1364**:129-38.
- Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and the hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis. *Pituitary* 2001; **4**:87-92.
- Concannon PW. Endocrinologic control of normal canine ovarian function. *Reprod Domest Anim* 2009; **44**(Suppl. 2):5-15.
- Concannon PW. Reproductive cycles of the domestic bitch. *Anim Reprod Sci* 2011; **124**:200-10.
- de Gier J, Withbers CH, Galac S, Okkens AC, Klooster HS. Effects of the 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor viloxane on luteal progesterone production in the dog. *Theriogenology* 2011; **75**:1271-9.
- DiNardo GA, Becker K, Brown NO, Dobbin S. Ovarian remnant syndrome: revascularization of free-floating ovarian tissue in the feline abdominal cavity. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001; **37**:290-6.
- England GC. Confirmation of ovarian remnant syndrome in the queen using hCG administration. *Vet Rec* 1997; **141**:309-10.
- Fall T, Hedhammar A, Wallberg A, Fall N, Ahlgren KM, Hansén HH, et al. Diabetes mellitus in oldhounds is associated with diabetes and pregnancy. *Vet Intern Med* 2010; **24**:1322-8.
- Fomaine E, Mir F, Vassier F, Gérard A, Albouy M, Navarro C, et al. Induction of luteal oestrus in the bitch using Deslorelin, a GnRH agonist. *Theriogenology* 2011; **76**:1561-6.
- Frank LA. Oestrogen receptor antagonists and hair regrowth in dogs with hair cycle arrest (alopecia X). *Vet Dermatol* 2007; **18**:63-6.
- Frank LA, Dennell RL, Kanis SA. Oestrogen receptor evaluation in Pomeranian dogs with hair cycle arrest (alopecia X) on melatonin supplementation. *Vet Dermatol* 2006; **17**:252-8.
- Frank LA, Mullins R, Reibach BW. Variability of estradiol concentration in normal dogs. *Vet Dermatol* 2010; **21**:490-3.

[122] Gracia DS. Hyperandrogenism associated with sex steroid excess. *Clin Tech Small Anim Pract* 2007;22:12-7.

[123] Goetschke-Pesch S. Reproduction control in cats: new developments in non-surgical methods. *J Feline Med Surg* 2010;12:539-46.

[124] Grundy SA, Feldman E, Davidson A. Evaluation of infertility in the bitch. *Clin Tech Small Anim Pract* 2002;17:108-15.

[125] Hughes JA, Acerrin CL. Factors controlling testis descent. *Eur J Endocrinol* 2008;159(Suppl. 1):S75-82.

[126] Freil R, Konda-Balak M, Glynn D, Heng K, Anand-Freil R. Relaxin family peptides in the male reproductive system—a critical appraisal. *Med Hum Reprod* 2011;17:71-84.

[127] Johnson CA. High-risk pregnancy and hypotestadism in the bitch. *Theriogenology* 2008;70:1424-30.

[128] Kawakami E, Hirano T, Hori T, Tsutsumi T. Testicular superoxide dismutase activity, heat shock protein 70 concentration and blood plasma inhibin-alpha concentration of dogs with a Sertoli cell tumor in a unilateral cryptorchid testis. *J Vet Med Sci* 2007;69:1259-62.

[129] Kovács HS, Okkens AC. Secretion of prolactin and growth hormone in relation to ovarian activity in the dog. *Reprod Domest Anim* 2001;26:115-9.

[130] Kowalewski MP, Michel E, Gram A, Boss A, Gosetti F, Hoffmann B, et al. Lateral and placental function in the bitch: spatio-temporal changes in prolactin receptor (PRLr) expression at diestrus, pregnancy and normal and induced parturition. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:109.

[131] Layva H, Madley T, Stabenfeldt GH. Effect of light manipulation on ovarian activity and melatonin and prolactin secretion in the domestic cat. *J Reprod Fert* 1989;39(Suppl.):125-33.

[132] Liao AT, Cho PY, Yeh LK, Liu CT, Liu CH. A 12-year retrospective study of canine testicular tumors. *J Vet Med Sci* 2009;71:919-23.

[133] Little S. Feline reproduction: problems and clinical challenges. *J Feline Med Surg* 2011;13:508-15.

[134] Mausberg EM, Dötgenüller C, Leeb T, Doll G, Rüfenacht S, Wille M. Evaluation of the CTSL2 gene as a candidate gene for alopecia X in Pomeranians and Keeshonden. *Anim Biotechnol* 2007;18:291-6.

[135] Meyers-Wallen VN. Review and update: genomic and molecular advances in sex determination and differentiation in small animals. *Reprod Domest Anim* 2009;44(Suppl. 2):40-6.

[136] Meyers-Wallen VN. Unusual and abnormal canine estrous cycles. *Theriogenology* 2007;68:1205-10.

[137] Niemi S, Bigazzi M, Bani D. Relaxin as a cardiovascular hormone: physiology, pathophysiology and therapeutic promises. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2007;8:101-8.

[138] Okkens AC, Kovács HS. Anestrous in the dog: a fascinating story. *Reprod Domest Anim* 2006;41:291-6.

[139] Reynaud K, Chastant-Maillard S, Bataud S, Thoumie S, Monget P. IGF system and ovarian folliculogenesis in dog breeds of various sizes: is there a link? *J Endocrinol* 2010;206:85-92.

[140] Schmidt PM, Chakraborty PK, Wildt DE. Ovarian activity, circulating hormones and sexual behavior in the cat II. Relationships during pregnancy, parturition, lactation and the postpartum estrus. *Biol Reprod* 1983;28:657-71.

[141] Segalini V, Hericher T, Grellet A, Rosenberg D, Garnier F, Fontbonne A. Thyroid function and infertility in the dog: a survey in five breeds. *Reprod Domest Anim* 2009;44(Suppl. 2):211-3.

[142] Siemieniuch MI, Howelakowski A, Skarzynski DO, Okuda K. Ovarian steroids regulate prostaglandin secretion in the feline endometrium. *Anim Reprod Sci* 2010;120:142-50.

[143] Sontas HB, Dokucayla B, Yurta O, Ekici H. Estrogen-induced myelotoxicity in dogs: A review. *Can Vet J* 2009;80:1054-8.

[144] Thuroczy J, Keisvarg GI, Perge E, Tibold A, Szilágyi J, Balogh L. Immunohistochemical detection of progesterone and cellular proliferation in canine mammary tumours. *J Comp Pathol* 2007;137:122-9.

[145] Tsutsumi T, Kirihara N, Hori T, Concamont PW. Plasma progesterone and prolactin concentrations in overtly pseudopregnant bitches: a clinical study. *Theriogenology* 2007;67:1052-8.

[146] Versteegen-Ouelin K, Versteegen J. Endocrinology of pregnancy in the dog: a review. *Theriogenology* 2008;70:291-9.

[147] Vinuthini G, Balachandran C, Nagini S. Evaluation of molecular markers in canine mammary tumors: correlation with histological grading. *Oncol Res* 2009;18:193-201.

[148] Wildt DE, Chan SY, Seager SW, Chakraborty PK. Ovarian activity, circulating hormones, and sexual behavior in the cat I. Relationships during the oestrus-induced luteal phase and the oestrus period without mating. *Biol Reprod* 1983;28:15-28.

[149] Jahan S, Bibi R, Ahmed S, Kafrel S. Lactin levels in infertile males. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;22:393-7.

Pour en savoir plus

Melman S, Viretti J. *Endocrinologie et communications cellulaires*. Grenoble: EDP Sciences; 2000.

Rijthelink A, Kovács HS. *Clinical endocrinology of dogs and cats*. Hannover: Schlütersche; 2010.

Feldman EC, Nelson RW. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. Philadelphia: WB Saunders; 2004.

Martin HD, Barry JE. *Reproduction*. Bruxelles: De Boreck Universit; 2001.

Fontbonne A, Levy X, Fontaine E, Gilson C. *Guide pratique de reproduction clinique canine et féline*. Paris: Med'com, Guide Pratique; 2010.

B. Sliart (brigitte.sliart@univ-nantes.fr)
 L. Jallardon.
 ICRHIS, ONIRIS, École nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation Nantes-Atlantique, Site de la Chantrerie, BP 50707, 44307 Nantes cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Sliart B, Jallardon L. Explorations biologiques de la fonction gonadique. *EMC - Vétérinaire* 2012;9(3):1-10 [Article BI 1301].

Disponibles sur www.em-consulte.com












Annexe n° 6 : «Cas clinique : Conséquences ostéopathique de l’ovariectomie chez la chatte», Source : Auteur.

Cas clinique n° 1 : Conséquences ostéopathique de l’ovariectomie chez la chatte

Date de consultation : 15/12/2014

Identité de l’animal :

Nom animal :	Holly	Age :	1 <i>ans</i>
Race :	Type européen	Taille :	30 <i>cm</i>
Poids :	3.5 <i>Kg</i>		

Ovariectomie :

Date de l’ovariectomie : 15 / 11 / 2014

Ablation : 2 ovaires

Quelles sont les causes de l’ovariectomie ?

Ovariectomie de convenance

Quelle a été la technique utilisée pour l’ovariectomie ?

Laparotomie par la ligne blanche

Avez-vous vu des conséquences physiques et psychologiques post-opération ? Et au fil du temps ?

- Diarrhée dès la prise d’antibiotiques
- Fatigue post opération

Analyse générale :

Etat du poil :

bon

Poids, surpoids ?

Poids correct

Alimentation :

Depuis un mois alimentation spécialisée pour chatte stérilisée

Adhérences au niveau de l'incision ?

Cicatrice propre, quelques granulations

Hyper/hypo sensibilité autour de l'incision ?

Légère hypersensibilité autour de la cicatrice

Diagnostic ostéopathique

Crânien de faible amplitude

Contractures muscles droit de l'abdomen

Diaphragme bloqué en THP

Bassin en RSP

Sacrum qui suit le bassin

Faible motilité du colon

Cas clinique n° 2 : Conséquences ostéopathique de l'ovariectomie chez la chatte

Date de consultation : 02/12/2014

Identité de l'animal :

Nom animal :	Prune	Age :	12	<i>ans</i>
Race :	siamoise	Taille :	36	<i>cm</i>
Poids :	5			<i>Kg</i>

Ovariectomie :

Date de l'ovariectomie : 2003

Ablation : 2 ovaires

Quelles sont les causes de l'ovariectomie ?

Ovariectomie de convenance

Quelle a été la technique utilisée pour l'ovariectomie ?

Laparotomie par la ligne blanche

Avez-vous vu des conséquences physiques et psychologiques post-opération ? Et au fil du temps ?

Prise de poids au fil du temps

N'aime pas qu'on lui touche le ventre depuis l'intervention

Analyse générale :

Etat du poil :

bon

Alimentation :

Croquettes de supermarché non allégées

Poids, surpoids ?

Léger surpoids

Adhérences au niveau de l'incision ?

Cicatrice très peu mobile, tissu cicatriciel épaissit

Hyper/hypo sensibilité autour de l'incision ?

Hypersensibilité

Diagnostic ostéopathique :

Peu d'amplitude en crânien

Muscles droit de l'abdomen raccourcis et en contraction

Diaphragme bloqué en THP

Sacrum très peu mobile en RSP

Foie bloqué en THP

Reins (les deux) bloqués en RSP

Cas clinique n° 3 : Conséquences ostéopathique de l'ovariectomie chez la chatte

Date de consultation : 02/11/2014

Identité de l'animal :

Nom animal :	minette	Age :	8	<i>ans</i>
Race :	Type européen	Taille :	38	<i>cm</i>
Poids :	4			<i>Kg</i>

Ovariectomie :

Date de l'ovariectomie : 2005

Ablation : 2 ovaires

Quelles sont les causes de l'ovariectomie ?

Ovariectomie de convenance

Quelle a été la technique utilisée pour l'ovariectomie ?

Laparotomie par la ligne blanche

Avez-vous vu des conséquences physiques et psychologiques post-opération ? Et au fil du temps ?

Prise de poids

Analyse générale :

Etat du poil :

bon

Alimentation : allégée, croquettes spéciales chatte stérilisée

Poids, surpoids ?

surpoids

Adhérences au niveau de l'incision ?

Très peu, cicatrice mobile

Hyper/hypo sensibilité autour de l'incision ?

aucune

Diagnostic ostéopathique :

Scapula droite en RFI,

T5 en RFD

Visiblement aurait eu un choc fort sur l'avant main droite il y a quelques années
dixit sa propriétaire

Cas clinique n°4 : Conséquences ostéopathique de l'ovariectomie chez la chatte

Date de consultation : 30/10/2014

Identité de l'animal :

Nom animal :	Minouche	Age :	8	<i>ans</i>
Race :	Type européen	Taille :	32	<i>cm</i>
Poids :	3.7			<i>Kg</i>

Ovariectomie :

Date de l'ovariectomie : 2007

Ablation : 2 ovaires

Quelles sont les causes de l'ovariectomie ?

Ovariectomie de convenance

Quelle a été la technique utilisée pour l'ovariectomie ?

Laparotomie par la ligne blanche

Avez-vous vu des conséquences physiques et psychologiques post-opération ? Et au fil du temps ?

Prise de poids forte

Analyse générale :

Etat du poil :

Poil « gras »

Poids, surpoids ?

Surpoids important

Adhérences au niveau de l'incision ?

Cicatrice épaisse mais mobile

Ptose viscérale

Hyper/hypo sensibilité autour de l'incision ?

aucune

Diagnostic ostéopathique :

Peu amplitude crânien

L3, L4 en RFD

Très peu de musculature abdominale

Diaphragme « bloqué » en expiration

Annexe n° 7 : «Particularités anatomiques chez la jument et la chienne»,
Source : Auteur.

Particularité de l'anatomie des ovaires chez la jument

Les ovaires de la jument sont appendus aux quatrième et cinquième vertèbres lombaires. Ils mesurent environ six à huit centimètres de long et trois à quatre centimètres de large. Leur poids est d'environ quatre-vingt grammes chacun. L'ovaire droit est plus crânial que le gauche. Ils flottent sur les anses intestinales, l'ovaire droit est en contact avec la base du coecum et le gauche avec le jéjunum et le petit colon.

Leur couleur est blanc nacré chez le cheval car l'ovaire est presque entièrement revêtu de péritoine, il n'y a pas de hile, le bord mésovarique étant presque convexe. L'innervation et la vascularisation se faisant toujours par ce bord.

La déhiscence des follicules se faisant exclusivement par rapport aux autres espèces par une dépression sur le bord libre : la fosse d'ovulation.

Le pli gubernaculaire s'efface et un récessus inguinal se forme mais reste vide.

L'artère ovarique est très flexueuse et la veine ovarique gagne directement la veine cave caudale.

Particularité de l'anatomie des ovaires chez la chienne

Les ovaires de la chienne sont appendus aux troisième et quatrième vertèbres lombaires. Ils mesurent environ quinze à vingt millimètres de long et huit à dix millimètres de large. Leur poids est de un à trois grammes chacun.

L'ovaire droit est plus crânial que le gauche.

Ils sont gris-rosés complètement entourés par la bourse ovarique qui ne permet pas une extériorisation aisée. Et plaqués contre la paroi lombaire en s'y imprimant contre le péritoine. Ceci par la pression des autres viscères. Ils sont au contact du duodénum et pancréas à droite et à gauche au contact du colon descendant.

Leurs capsules graisseuses sont épaisses. Le ligament propre de l'ovaire étant en partie logé dans la bourse ovarique. La fimbria ovarica est courte et l'épithélium tubaire se raccorde à l'épithélium superficiel de l'ovaire. Le pli gubernaculaire persiste nettement, et le récessus inguinal est profond. Le mésovarium proximal va se prolonger jusqu'au diaphragme sous les deux dernières côtes.

Le mésovarium distal lui, est très bref et chargé de fibres musculaires lisses. Le péritoine ne se poursuit pas sur l'ovaire mais reste dans le mésovarium. La déhiscence des nombreux follicules sur toute sa superficie leur donnant un aspect «muriforme».

L'artère ovarique est peu flexueuse et le plexus ovarique est très bref. La vascularisation et l'innervation de l'ovaire se font par le hile.

Particularité de l'anatomie de l'utérus chez la jument

- L'utérus de la jument est bicornis, il possède deux cornes utérines de douze à vingt centimètres de long. Son corps est large de six à huit centimètres et long de quatorze à vingt centimètres. Son col est long de cinq à huit centimètres. Il pèse environ huit cent grammes (1/600 du poids).
- Les cornes utérines flottent entre les circonvolutions du jéjunum, du petit colon et de la base du coecum.
- L'apex est situé quinze à 20 centimètres ventro caudalement à l'ovaire qui lui correspond.
- L'artère utérine naît de l'artère iliaque externe et chemine dans le mésométrium du ligament large.
- Les veines ont quant à elles de fortes anastomoses entre elles et s'unissent à un grand vaisseau collecteur qui se continue crânialement par un gros affluent du système ovarique et caudalement dans la veine vaginale.

La veine utérine naît de trois racines du milieu de ce vaisseau collecteur et chemine à côté des artères ovariennes.

Particularité de l'anatomie de l'utérus chez la chienne

- La chienne possède un utérus bipartitus avec des cornes de douze à seize centimètres de long sur huit à neuf millimètres de large, un corps de trois à quatre centimètres et un col de un centimètre et demi à deux centimètres de long. Il pèse trente grammes.
- Les cornes utérines sont contre la paroi du flanc. La corne gauche est au contact du colon descendant et la corne droite au contact de l'iléon et de la partie descendante du duodénum.
- Le ligament large est chargé de graisse.
- L'artère ovarique et l'artère vaginale forment dans le ligament large une série d'anastomoses qui irriguent l'utérus. Les veines ont la même disposition.

Fonctionnement du cycle ovarien

Les ovaires ont une physiologie sensiblement identique chez les deux espèces que je vous présente. Les particularités spécifiques à chaque espèce seront traitées après la présentation générale du fonctionnement du cycle ovarien.

Chez la chienne ou la jument, le cycle ovarien va être déclenché par un stimulus. Ce stimulus (différent pour chaque espèce) va induire la production de GnRH dans l'hypothalamus. La GnRH va atteindre l'hypophyse antérieure par le système porte hypothalamo-hypophysaire et stimuler la genèse et la sécrétion de LH et de FSH.

Ce sont les hormones qui régulent les ovaires. Une hormone folliculostimulante et une hormone lutéinisante.

La production de l'hormone folliculostimulante est libérée dans le système sanguin pour atteindre les ovaires. Elle va stimuler la croissance des follicules ovariens et le recrutement folliculaire. Un follicule mature contenant un ovule va être recruté.

La croissance de ce follicule va produire des œstrogènes qui vont eux aussi être libérés dans le système sanguin. Lorsque le taux d'œstrogène sanguin va atteindre une certaine concentration, l'hypophyse va en réponse produire une hormone lutéinisante qui par le biais du système sanguin va provoquer la

rupture du follicule et ainsi déclencher l'ovulation. L'hypophyse va aussi, en réponse à ce taux d'œstrogène sanguin, répondre à un rétrocontrôle négatif des œstrogènes en inhibant la production de FSH tant que le taux d'œstrogènes sera élevé.

Pendant cette ovulation, l'ovule se prépare à être fécondé, puis est expulsé du follicule. La cavité vide du follicule est remplie de sang (corps sanglant) et sous l'influence de LH ce corps sanglant se transforme en corps jaune.

Ce corps jaune va se développer et produire de la progestérone, hormone qui a un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et sa production de LH.

La progestérone agit également sur le tractus génital en inhibant l'œstrus pour assurer une gestation.

- En cas de non fécondation de l'ovule, le corps jaune est fonctionnel douze à quatorze jours puis le tissu qui tapisse la paroi utérine libère une hormone : la prostaglandine. Cette prostaglandine agit elle aussi sur la production d'hormone LH en inhibant le taux de progestérone sanguin avec la dégénérescence du corps jaune. Elle permet donc au corps de recommencer un cycle.
- En cas de fécondation, la migration de l'embryon vers l'utérus permet au corps de détecter une gestation et va inhiber la production de prostaglandine. Le corps jaune va rester fonctionnel, le taux de progestérone va alors être maintenu jusqu'au trentième jour de gestation.

Particularité spécifique du cycle ovarien chez la jument

Chez la jument, l'activité reproductrice est régulée par la photopériode, la nutrition et le climat (la température). Un anœstrus est observé le plus souvent pendant l'hiver. La jument est un animal saisonnier qui a un polyœstrus entrecoupés d'interœstrus. S'il n'y a pas fécondation lors de l'ovulation, le corps jaune dégénère puis un cycle reprend.

Le cycle ovarien est stimulé par la luminosité du jour. Celle-ci va stimuler la production de mélatonine œstrale qui va activer la production de GNRH de l'hypothalamus et débiter un cycle.

Particularité spécifique du cycle ovarien chez la chienne

Chez la chienne, ce sont les variations des taux d'œstrogène et de progestérone qui conduisent à l'ovulation.

La chienne a une seule ovulation par cycle et n'est pas saisonnière. Ces ovulations (en fonction de la race) se produisent par cycle, environ tous les six mois.

Elle présente les mêmes phases de cycle ovarien que la jument.

La différence notable est une augmentation du taux de progestérone avant même l'ovulation due à la lutéinisation pré-ovulatoire des follicules ovariens, particularité du cycle ovarien de la chienne.