

# Environnement et utilisation des oestrogènes et des anabolisants en élevage et en médecine (1re partie)

Autor(en): **Ferrando, R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **120 (1978)**

PDF erstellt am: **20.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-589501>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Schweiz. Arch. Tierheilk. 120, 53–65, 1978

Laboratoire de Nutrition et d'Alimentation,  
Ecole Nationale Vétérinaire, Alfort

## **Environnement et utilisation des oestrogènes et des anabolisants en élevage et en médecine (1re partie)**

par R. Ferrando<sup>1</sup>

Il existe des mots ayant le pouvoir d'un miroir aux alouettes, oiseaux à petites têtes. Ils captent d'autant plus l'attention qu'on ignore leur signification exacte. Il en est ainsi des hormones, dont il a été trop question ces temps derniers, en particulier à propos de leur emploi en élevage. Bienfaites hormones! Notre métabolisme ne saurait s'en passer. Elles déterminent, entre autres multiples effets, ces aimables différences entre les sexes dont certains, ou certaines, sous prétexte de notions mal comprises d'égalité, voudraient nier ou ignorer les incidences psychologiques profondes sur nos comportements.

Soyez rassurés, ou regrettez-le, mais considérez ce chapitre de l'endocrinologie, que nous avons évoqué, comme un simple avant-propos destiné à montrer la complexité d'un problème dont nous ne traiterons ici qu'un des aspects.

Nous préciserons quelles sont les différentes catégories de substances ayant une action anabolisante mais susceptibles d'avoir parfois, et en même temps, une action œstrogène ou virilisante, en soulignant que de tels composés sont largement répandus dans le monde animal et végétal. Aucune confusion ne doit être faite entre ces catégories. Nous mentionnerons les effets possibles de ces substances sur l'homme à travers le relais animal et, en particulier, ceux des anabolisants employés en élevage. Nous verrons également que les hommes utilisent, à des fins diverses, des quantités non négligeables de produits analogues. L'examen du devenir de ces différents composés dans l'environnement nous montrera qu'il n'existe aucune commune mesure entre ce qui est éliminé naturellement et ce que les techniques modernes d'élevage peuvent apporter en supplément. Nous concluons alors.

La lecture de nombreux documents de vulgarisation, ou même officiels, tout au moins dans notre pays, fait apparaître l'existence d'une confusion regrettable entre les diverses catégories d'anabolisants et, parmi elles, les composés ayant une action œstrogène ou virilisante. Notons pourtant qu'on parle toujours dans ce cas de la seconde action, jamais de la première. C'est ainsi, qu'en France, un honorable parlementaire déclarait à la tribune de l'Assemblée Nationale le 29 avril 1976<sup>2</sup>: «L'usage modéré des œstrogènes non stéroïdiques, sous contrôle vétérinaire, est sans danger pour la santé publique, etc...» C'est une erreur. Ces composés non stéroïdiques

---

<sup>1</sup> Prof. Dr Dr Raymond Ferrando, Directeur du laboratoire de Nutrition et d'Alimentation, Ecole Nationale Vétérinaire, 94701 Alfort (France).

<sup>2</sup> 26e séance de la seconde session ordinaire 1975–1976, page 10, 4e §.

sont dangereux, même employés sous contrôle vétérinaire. Il eut fallu dire «des œstrogènes stéroïdiques» et, mieux encore, des anabolisants de nature stéroïdique.

Les données de la littérature et les expériences poursuivies en France pendant plusieurs années en faisant appel, en particulier, à la méthodologie dite de la toxicité de relais, dont nous parlerons, permettent de distinguer deux catégories d'anabolisants.

La première comprend des composés stéroïdiques naturels, normalement présents dans tout organisme animal: Testostérone, Œstradiol, Œstrone, Progestérone. Sécrétées par les glandes endocrines ces substances ne sont pas absorbées au niveau de l'intestin. Elles ne sont vraiment actives que par voie parentérale.

L'emploi, sous contrôle vétérinaire, de composés stéroïdiques naturels, hormones mâles et femelles associées, dans l'élevage des veaux se révèle dénué de dangers pour le consommateur mais facilite considérablement cet élevage. Il évite, en particulier, des interventions thérapeutiques multiples le plus souvent polluantes.

La seconde catégorie d'anabolisants est représentée par des substances non élaborées naturellement par les animaux et de nature non stéroïdique: Diéthylstilbœstrol (DES) ou Stilbœstrol, Diénestrol, Hexestrol et leurs dérivés. Ces composés actifs par voie orale et parentérale, donc absorbés au niveau du tube digestif, s'avèrent nuisibles pour les animaux de laboratoire, directement et par relais, à travers les résidus qu'ils peuvent laisser dans les viandes des animaux traités. Ces substances sont ainsi potentiellement dangereuses pour le consommateur. De nombreux pays en interdisent l'usage en élevage. En France, cette interdiction fut efficace, comme de récents contrôles des Services Vétérinaires le prouvent. Citons, enfin, l'existence à l'état naturel, dans les végétaux consommés par l'homme et les animaux, de composés organiques ayant des actions sur la sphère génitale. Certains d'entre eux ont une structure analogue aux hormones stéroïdiques sécrétées par les animaux supérieurs, comme l'Œstrone isolée de la noix de Palme en 1933 par *Butenandt* et *Jacobi* [10] ou l'Œstriol que *Skarzynski* a extrait la même année des chatons de Saule [51]. En dehors de ces deux composés, nous pensons en effet inutile d'épiloguer, pour l'instant, sur les hormones des animaux, les phyto-Œstrogènes actuellement connus, et dont nous parlerons, sont les suivants:

La Génistéine, le Coumestrol, qui ont des similitudes de structures avec l'Œstradiol. L'une est une isoflavone, l'autre une coumarine.

La Formononétine, la Daidzéine, la Prunétine, l'O-Desméthyl-Angolensine, l'Equol, la Biochanine A, le Sophorabioside qui est le glucoside-2 rhamnoside 4' de la Génistéine, la Zéaralénone. Comme le signale *Lindner* [41], plusieurs de ces composés sont moins actifs après passage à travers le rumen qu'administrés par voie parentérale. Des Stilbènes (pinosylvine) ont été également isolés de plusieurs espèces de pins et de la rhubarbe (rhapouticine). Nous indiquons les principales plantes qui contiennent ces différents composés.

### I. Plantes fourragères et céréales

#### A – Légumineuses

Trifolium: campestre; globosum; pratense; subterraneum; fragiferum; alexandrinum; repens, incarnatum

Medicago: sativa (signalons une activité antiœstrogène de variétés comme la Boinitsa et la Plenen selon *Bankov* et coll. [3])

Soja hispida

Pterocarpus angolensis

Butea superba

#### B – Graminées

Triticum sativum

Avena sativa

Dactylis glomerata

Hordeum vulgare

Secale cereale

Lilium perenne

Oryza sativa

#### C – Solanales

Solanum tuberosum

#### D – Plantes de diverses familles

Prunus puddum; Rodgersia aesculifolia; Paullima pimata et les fruits des pommiers et cerisiers (Rosacées); Allium sativum (Liliacées); Houblon (Urticacées); Palmiste (Palmacée); Pins; Rhubarbe; Ginseng; enfin des Crucifères et des Chenopodiacées. On a parlé également du café.

### II. Moisissures à action œstrogène ou abortive

A partir des aliments moisissés ayant des effets œstrogènes, on isole le plus souvent, selon *Moreau* [45], *Fusarium graminearum* (*Gibberella zeae*), accessoirement des *Penicillium*; *Trichothecium roseum* et *Rhizopus nigricans*. On connaît aussi: *Pseudopezia medicagensis* et *Leptosphaerulina briosiana*, parasites de la luzerne; *Absidia ramosa*, *Mucor pusillus*, *Aspergillus fumigatus* ayant, tous trois, une action abortive.

Le taux de Zéaralénone, mycotoxine de *Fusarium* infestant le maïs peut atteindre, et même dépasser, 3500 ppm<sup>3</sup> selon *Stob*. Selon divers auteurs, cités par *Stob* [52], on trouve également cette mycotoxine dans le blé, l'orge, l'avoine et le seigle.

*Pseudopezia medicagensis* et *Leptosphaerulina briosiana* augmentent la teneur de la luzerne en Coumestrol déjà parfois très élevée par elle-même.

Dans le trèfle souterrain, la teneur en génistéine peut atteindre des concentrations de 2,5 à > 5 µg par 20 mm<sup>2</sup> de feuille. Dans le tourteau de soja, *Lindner* [41] indique, exprimées en ppm de la matière sèche, les quantités suivantes de divers phyto-œstrogènes:

<sup>3</sup> Nous rappelons que les divers modes d'expression, des quantités de telle ou telle substance, utilisés dans cet article sont les suivants:

ppm = 1 mg ou 10<sup>-3</sup>g/kilo

ppb = 1 µg ou 10<sup>-6</sup>g/kilo

ng = 10<sup>-9</sup> g

pg = 10<sup>-12</sup> g

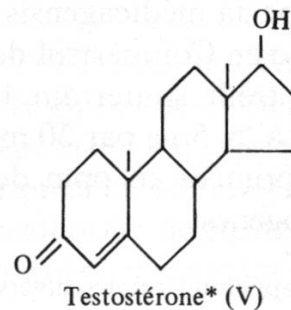
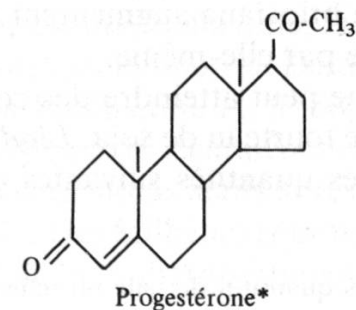
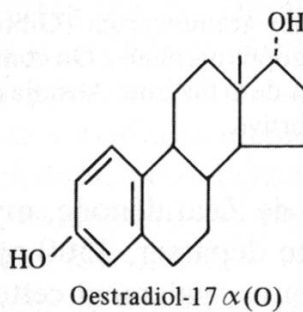
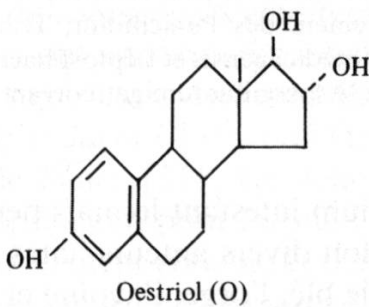
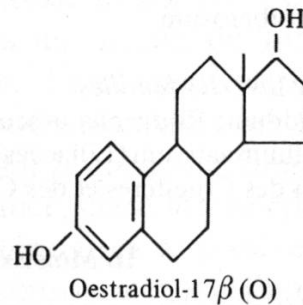
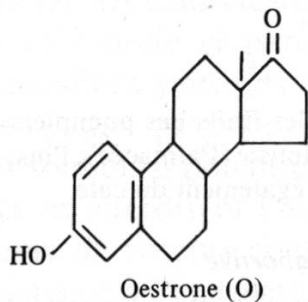
Daidzéine	$30,0 \pm 4,7$
Formononétine	$4,3 \pm 0,2$
Génistéine	$18,6 \pm 2,7$
Coumestrol	$16,5 \pm 2,9$
4'-méthylcoumestrol	$0,3 \pm 0,02$

Ces teneurs sont loin d'être négligeables.

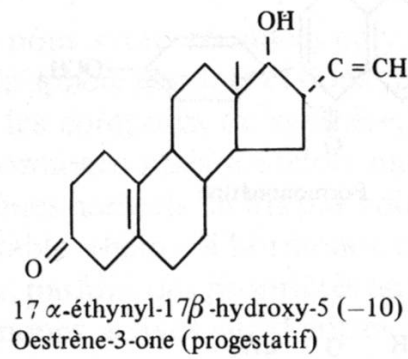
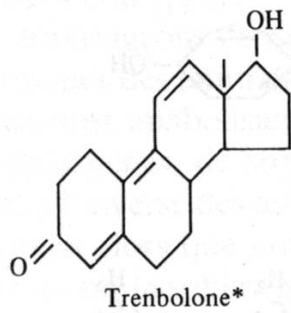
Les tableaux 1 et 2 présentent la structure des principaux composés que nous avons cités et, en particulier, ceux d'entre eux employés en élevage. Ces derniers, ou d'autres produits dérivés, sont également utilisés en thérapeutique humaine et vétérinaire.

Tab.1 Quelques types d'hormones naturelles ou de produits de synthèse à effet anabolisant.

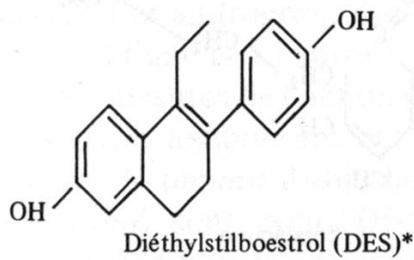
I. Principales hormones stéroïdiques naturelles pouvant avoir des actions œstrogènes (O) ou virilisantes (V). (Cf. N.B.)



II. Anabolisant et progestatif de synthèse stéroïdique.

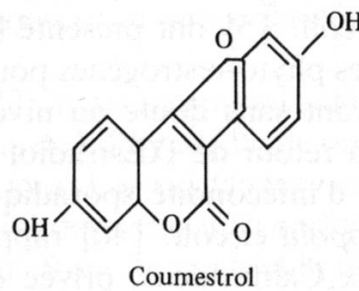
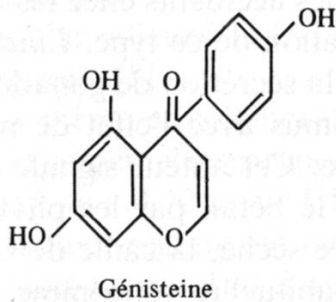


III. Anabolisant de synthèse de structure non stéroïdique à action œstrogène.

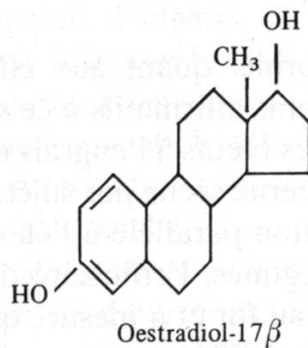


Des substances analogues au DES existent également.

Tab. 2 Substances à actions anabolisante, et également œstrogène, des végétaux.

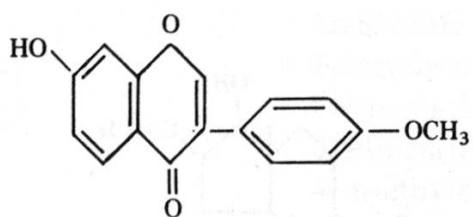


On notera l'existence d'une certaine analogie structurale avec l'oestradiol.

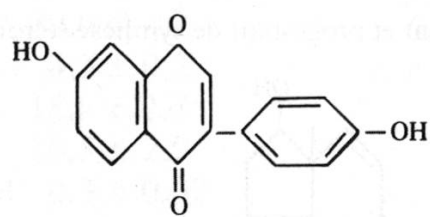


\* Composés employés en élevage.

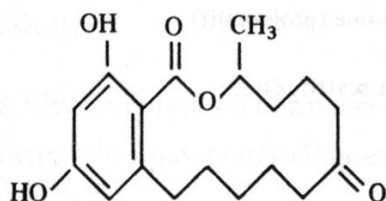
N.B. – Il est évident que les composés analogues naturels en particulier les métabolites de ces substances, par exemple l'équiline, l'équilénine, les 17 $\alpha$ -hydroxyœstrone, 16-cétoœstrone, 16-céto-17 $\beta$ -œstradiol, la dihydrotestostérone, etc. sont très nombreux.



Formononétine

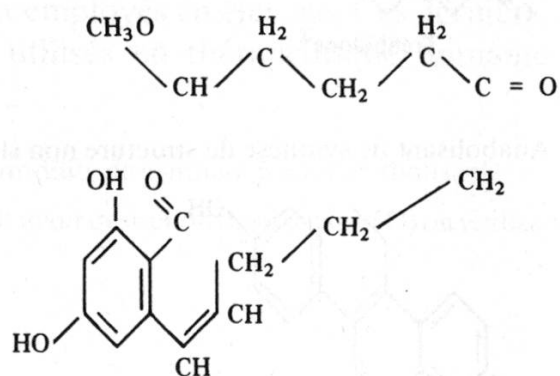


Daidzéine



Zéralénone

ou bien



Zéralénone

On connaît classiquement les actions anabolisantes et (ou) hormonales des composés stéroïdiques naturels et ceux de substances comme le DES. On sait aussi que les phyto-œstrogènes déterminèrent et déterminent des accidents chez les animaux. *Bennet* et coll. [5] ont présenté la première observation de ce type. *Lindner* [41] note que les phyto-œstrogènes pourraient supprimer la sécrétion de gonadotrophine en interférant sans doute au niveau de l'hypothalamus avec l'effet de régulation positive en retour de l'œstradiol d'origine endogène. Cet auteur signale plusieurs références d'infécondité sporadique déterminée sur le bétail par les phyto-œstrogènes. *Leopold* et coll. [40] rapportent, qu'en année sèche, la caille de Californie (*Lophortyx Californicus*, privée de sa nourriture habituelle, consomme en excès diverses plantes riches en Formononétine et en Génistéine. Ces composés inhibent la reproduction. En année pluvieuse, la consommation d'insectes et de grains s'élève par rapport aux végétaux précités et les cailles deviennent à nouveau prolifiques.

Si *Lindner* [41] n'est pas formel quant aux effets anabolisants des phyto-œstrogènes, d'autres auteurs sont plus affirmatifs à ce sujet. *Matsushima* et *Clauton* [44] constatent, en distribuant à des bœufs à l'engrais des quantités quotidiennes de 1,25, 2,5 et 5 livres anglaises de luzerne sèche par sujet, une amélioration du gain de poids et de l'indice de consommation parallèle à l'élévation de ces rations. Quand on ajoute du DES à ces divers régimes, l'efficacité du DES vis-à-vis des performances d'engraissement s'abaisse au fur et à mesure que les taux de luzerne distribués augmentent. Il n'existe aucune différence entre la luzerne séchée artificiellement et celle séchée au soleil.

Pour être complet, il convient encore de mentionner les effets œstrogènes de certaines vitamines prises en excès ( $\alpha$ tocophérol, vitamine B<sub>6</sub> et vitamine C) selon

*Sharaf et Gomaa* [50] et ceux de dérivés de pesticides, comme 0,p'DDT suivant *Cecil et coll.* [13].

Envisageons l'ensemble des données que nous avons résumées en y incluant les hormones des animaux ayant une action sur la sphère génitale et dont certaines sont également anabolisantes. Considérons enfin les composés de synthèse, comme les progestagènes, de structure voisine de ces hormones mais toutefois modifiée pour être, à l'inverse des œstrogènes et des androgènes naturels, actifs par voie orale. Admettons alors que nous vivons dans un véritable « bain » d'hormones exerçant des actions sur la sphère génitale mais ayant aussi, parfois, des propriétés anabolisantes. Nous ne parlons pas, bien entendu des hormones actives sur d'autres appareils et contrôlant divers métabolismes.

Quand on considère les deux actions: anabolisante et œstrogène ou encore anabolisante et androgène, il convient de déterminer ce qui, pour un composé donné, revient à l'une et à l'autre.

Des mesures de l'action œstrogène « per os » de divers composés ayant également un pouvoir anabolisant ont été poursuivies en utilisant la réaction d'*Allen Doisy*. D'après *Neumann* [46], les doses déterminant la réaction, c'est-à-dire les doses œstrogènes, sont, pour l'Œstradiol, de 100 à 300  $\mu\text{g}$  par animal. Il en est de même pour deux esters de ce composé: 3-benzoate ou 17-palmitate d'Œstradiol. Au contraire, ces doses sont faibles, 3 à 10  $\mu\text{g}$ , pour l'Ethynyl-Œstradiol et le DES. Ces deux substances apparaissent donc comme douées de fortes propriétés œstrogènes. On connaît bien le pouvoir féminisant du DES lors du traitement du cancer de la prostate. Par ailleurs, le DES se comporterait comme un antiprogestérone suivant *Board et coll.* [8].

Nous-même, en collaboration avec *Valette* [27], nous constatons sur le rat femelle un état de perpétuel œstrus pour un apport de 15  $\mu\text{g}$  de DES par kilo de ration, soit environ 0,15  $\mu\text{g}$  à 0,22  $\mu\text{g}$  de DES par sujet et par jour. Les sujets recevant 60 ppb de DES dans leur régime ont une baisse de fécondité devenant infécondité totale vers 90 ppb, soit pour 1,4–1,5  $\mu\text{g}$  de DES/sujet/jour. Rien de semblable ne se produit avec l'Œstradiol même en utilisant des taux de 240 ppb, soit 3,6  $\mu\text{g}$ /rat/jour et de 15 à 24 fois moins encore pour des quantités semblables à celles indiquées par *Neumann* dans sa publication<sup>4</sup>.

*Van der Wal* nous rappelait d'ailleurs, dans une communication personnelle, que l'activité « per os » était de 100 pour le DES, de 1 pour l'Œstradiol et de 0,1 pour la Zéaralénone, l'affinité pour les récepteurs étant de 150, 100 et 40 respectivement. Quant aux rapports entre l'action anabolisante et virilisante d'autres composés, nous en donnons un exemple en reproduisant des schémas (fig. 1) dus à *Samuel et Lumbroso* et présentés par *Jung* [39] en 1972.

Par suite du fonctionnement normal de leur organisme, les animaux vont nécessairement contenir des quantités d'hormones variables avec leurs états physiologiques – œstrus, gestation – pouvant interférer avec leur lactation, leur production d'œufs ou, plus simplement se retrouver dans le lait, les œufs, les viandes.

<sup>4</sup> Résultats non publiés.





*Velle* [56] donne toute une série de renseignements sur les variations des teneurs du sang des différents animaux domestiques en œstrogènes (Œstrone;  $17\beta$ -Œstradiol;  $17\alpha$ -Œstradiol), en Progesterone et en Testostérone. Les taux en œstrogènes totaux peuvent atteindre 6000 pg/ml de sang chez la vache et de 396 à 734 chez le mouton. Des taux d'Œstrone de 5000 pg/ml ont été mesurés chez le porc. Dans le colostrum, la concentration en œstrogènes libres excède 1000 pg/ml. Dans le lait, toujours selon *Velle* [56] citant *Monval-Gérondeau*, la teneur en œstrogènes libres varierait de 22 à 88 pg/ml.

La variation est assez grande au cours du cycle œstral et les taux sont de 3 à 4 fois plus élevés que dans le sang. Au cours de la gestation, les valeurs pour les œstrogènes libres (Œstrone +  $17\beta$ -Œstradiol) seraient en moyenne de 142 pg/ml, 55 à 81 jours après la mise bas et de 146 pg/ml vers le 205–209e jour de la lactation.

Les écarts de la teneur en Testostérone, exprimée en ng/ml de sang, vont de 0,5 à 28 chez les mâles de diverses espèces d'animaux domestiques.

Dans le lait, selon *Gartland* et coll. [31], la teneur en Progesterone atteindrait le 10–17e jour de l'œstrus 8,1 à 10,0 ng/ml et serait en moyenne de 2,6 ng/ml chez les vaches porteuses de kystes ovariens. *Dobson* et coll. [16] trouvent dans le plasma et dans le lait des valeurs de 7,5 et 40 ng/ml, respectivement pendant la phase lutéale et de 0,3 à 3 ng/ml, respectivement pendant l'œstrus. Dans les produits laitiers du commerce, *Hoffmann* et coll. [34] dosent des taux de Progesterone de 57–83 ng/ml dans le lait entier, 1,4 ng/ml dans le lait écrémé et 300 ng/g dans le beurre.

Le jaune de l'œuf contiendrait dans sa totalité, selon *Arcos*, cité par *Velle* [56], 18 pg de  $17\beta$ -Œstradiol libre.

*Hoffmann* et *Karg* [35] ont présenté les résultats comparatifs des teneurs des viandes en divers anabolisants. Nous reproduisons les tableaux publiés par ces auteurs (tab. 3 et 4).

Tab. 3 Œstrone et  $17\beta$ -Œstradiol (ng/g;  $\bar{x} \pm 5$ ) 70 jours après traitement dans les tissus de veaux mâles implantés ou non par (20 mg  $17\beta$ -Œstradiol + 200 mg Progesterone) et dans le muscle de 2 génisses gestantes.

Hormones	Tissus	Témoins (5 sujets)	Traités (6 sujets)	Génisses non traitées	
				a	b
Œstrone	Muscle	0,08 ± 0,038	0,08 ± 0,065	0,12	2,09
	Foie	0,20 ± 0,088	0,27 ± 0,144		
	Rein	0,05 ± 0,038	0,08 ± 0,076		
	Graisses	0,27 ± 0,084	0,25 ± 0,183		
$17\beta$ -Œstradiol	Muscle	0,11 ± 0,143	0,18 ± 0,149	0,86	0,37
	Foie	0,07 ± 0,136	0,11 ± 0,071		
	Rein	0,01 ± 0,010	0,03 ± 0,028		
	Graisses	0,13 ± 0,057	0,10 ± 0,087		

Tab. 4 Testostérone dans les graisses de veaux femelles implantées ou non (20 mg 17 $\beta$ -Œstradiol + 200 mg Testostérone) 77 jours après traitement et dans les graisses de taureaux adultes non implantés.

Groupe	Nombre	Testostérone (ng/g)
Témoins	5	0,18 (0,12)
Traités	5	0,34 (0,26)
Taureaux adultes	5	11,05 (8,56)

*Secchiari* et coll. [49] trouvent, chez des veaux mâles, des taux sanguins de Testostérone de 157 à 380 ng/100 ml par radio-immunologie. Chez ceux castrés à la pince Burdizzo ces quantités sont de 15 à 38 ng/100 ml. Les écarts sont donc plus importants entre castrés et non castrés qu'entre sujets ayant reçu ou non des implants.

Chez des veaux femelles, implantées avec un mélange de Trenbolone (140 mg) et de 17 $\beta$ -Œstradiol (20 mg). *Secchiari* et coll. [49] dosent, 70 jours après traitement, les taux suivants de Trenbolone:

Muscle	0,09 $\pm$ 0,12
Foie	0,38 $\pm$ 0,91
Rein	0,28 $\pm$ 0,43
Graisses	0,48 $\pm$ 0,46

Selon *Hoffmann* et *Oetel* [36], il n'y a plus que 0,1 à 2 ng/g de résidus chez des veaux implantés depuis 69 jours avec 20 mg de 17 $\beta$ -Œstradiol et 140 mg de Trenbolone. Ce composé ne se trouve que dans les graisses.

Le DES ne paraît pas non plus laisser de fortes quantités de résidus. Dans des conditions normales d'utilisation, et en employant les méthodes habituelles de dosages, les quantités retrouvées sont infimes dès qu'on s'éloigne de plus de 20 centimètres du point d'implantation.

Tout se passe différemment quand on utilise la méthodologie dite de la toxicité de relais que nous avons décrite avec *Truhaut* [22] et que nous-même et nos collaborateurs (19 à 26) avons appliquée aux anabolisants. On peut, en effet, considérer qu'une étude poursuivie directement avec un additif, un médicament ou un toxique sur les seuls animaux de laboratoire ne permet pas de déterminer à coup sûr l'ensemble des influences bienfaisantes, ou parfois nuisibles, que le relais peut exercer sur le devenir des composés et par conséquent, au-delà, sur la santé du consommateur. Les métabolites de l'animal d'élevage ne sont pas forcément ceux de l'animal de laboratoire. Par ailleurs, les méthodes d'extraction de ces métabolites et de leurs formes de stockage n'ont rien de commun avec ce qui se passe dans le tube digestif du consommateur. Ces méthodes peuvent être trop parfaites et aller au-delà de la réalité ou, au contraire, être imparfaites et ne plus correspondre à cette réalité. Enfin, les complexes métabolites-produits d'origine animale consommables peuvent se com-

porter différemment que le seul ou les seuls métabolites. En un mot, le relais risque de tout changer. C'est dans cette optique que nous avons appliqué la nouvelle méthodologie aux anabolisants employés chez les veaux: DES; Œstradiol + Progestérone; Œstradiol + Testostérone. Nous rappelons nos expériences et leurs résultats.

- Un implant de 24 mg de DES en début d'élevage, suivi, 60 jours plus tard d'un second ayant la même teneur en DES, l'abattage intervenant 38 jours après ce deuxième traitement.
- Dans les mêmes conditions de délais, utilisation successive de deux implants contenant chacun 200 mg de Progestérone et 20 mg d'Œstradiol, quand il s'agissait de veaux mâles, ou 200 mg de Testostérone et 20 mg d'Œstradiol quand les veaux étaient des femelles.

Au moment de l'abattage les implants résiduels ont été éliminés des carcasses sur lesquelles on préleva la viande et les foies qui furent préalablement lyophilisés avant d'être incorporés, à raison de 20 p. 100 pour la viande ou de 6 p. 100 pour le foie, dans des rations de souris de souche T3H<sup>6</sup> et de rats Wistar considérés comme pseudo-consommateurs. Nous renvoyons aux textes des notes publiées de 1971 à 1974 (19 à 26) pour l'examen du détail des résultats obtenus.

Ces résultats font nettement apparaître, qu'après une consommation de viandes de veaux traités avec divers implants et dans les conditions de la pratique, les viandes des animaux ayant reçu du DES rendaient toute reproduction impossible, chez la souris comme chez le rat, après avoir préalablement et notablement réduit leur croissance (environ 20–25 p. 100). Le foie des veaux traités au DES, sans action sur la première portée chez le rat et la souris, provoque tout de même, chez le rat et lors de la seconde portée, une nette diminution de la fécondité qui retentit sur la moyenne générale des deux portées. Une seule femelle sur 12 mit bas dans le lot recevant dans sa ration, 6 p. 100 de foie des sujets traités au DES. La moyenne fut de 6 sur 12 (50 p. 100) dans les lots consommant un même pourcentage de foie provenant de veaux non traités, ou recevant soit les implants Œstradiol-Progestérone, soit ceux Œstradiol-Testostérone. Le foie, comme les viandes des sujets implantés avec ces deux mélanges d'hormones stéroïdiques naturelles, n'altère ni la fécondité, ni l'appareil génital des animaux pseudo-consommateurs et n'affecte en rien leur croissance. Nous n'avons noté aucun accident de cancérogénèse chez ces animaux.

Nos observations ont été en partie confirmées par *Pokrovski* et coll. [47]. Ces auteurs, distribuant à des rats des viandes de veaux provenant de sujets implantés au DES, observent une diminution de la croissance ainsi que des altérations des vésicules séminales comme nous l'avons vu mais, en plus, une perte de motilité des spermatozoïdes.

Les influences néfastes du DES sur l'appareil reproducteur et sur la croissance apparaissent ainsi nettement dans les deux sexes, chez le rat et la souris. Rien ne semble au contraire devoir être retenu dans les conditions expérimentales adoptées quand il s'agit des mélanges Œstradiol-Progestérone et Œstradiol-Testostérone.

---

<sup>6</sup> Les souris provenaient d'un élevage extérieur; les rats sont ceux produits au Laboratoire de R. Ferrando.

Les inconvénients présentés par le DES, apparus en utilisant la méthodologie dite de la toxicité de relais, confirment donc ceux rapportés plus haut (*Ferrando et Valette* [27]) en utilisant, en toxicité directe, 60 ou 120  $\mu\text{g}$  de DES par kilo d'aliment. Pourtant, le dosage des résidus des viandes et des foies utilisés lors des expériences de toxicité de relais montre leur faible teneur en DES: 30  $\mu\text{g}$ /kilo pour les viandes, aucune pour les foies. Dans un cas, comme dans l'autre, la fécondité fut pourtant affectée, immédiatement avec les viandes, au cours du second cycle de reproduction avec le foie. Par ailleurs, il convient de souligner que les animaux, dont les viandes et les foies ont été utilisés, furent abattus 38 jours après la pose du second implant dosant 24 mg de DES et 98 (60 + 38) après celle du premier. Enfin, les résidus de ces implants furent soigneusement éliminés des carcasses. Zootechniquement, il est pourtant recommandé d'utiliser un peu plus tardivement des doses plus élevées de DES (100 mg) pour obtenir de meilleurs résultats. Cette pratique implique une augmentation des risques de résidus et de leurs taux.

La nature de l'excipient utilisé dans la préparation des implants, ou la solution de DES, injectée souvent dans n'importe quelle partie de l'animal, joue un rôle essentiel dans la vitesse de résorption de l'anabolisant et les quantités de résidus susceptibles de demeurer dans les carcasses et les viscères. Certains excipients permettent une vitesse de résorption beaucoup plus rapide que d'autres et, par conséquent, une élimination plus rapide du produit. On pourrait penser que les viandes des veaux implantés au DES contiendraient plus de résidus que les dosages chimiques ne le laissent supposer. Il ne faut pas s'en étonner. Le problème de la localisation des résidus d'œstrogènes dans les viandes et celui de leur extraction est, par suite des interactions possibles Œstrogène-Ligand, loin d'être résolu, même en utilisant des traceurs radioactifs.

On pourrait aussi supposer que le DES puisse former, dans l'organisme des sujets traités, un complexe qui serait beaucoup plus actif que le DES seul et agirait à des doses plus faibles. A ce sujet, il convient de rappeler que *Glascock et Smith* [32] étudiant l'action de l'Hexœstrol marqué, sur des boucs et des brebis, notent que la radioactivité de la portion du produit lié aux protéines et non extractible serait élevée. Selon ces auteurs, les œstrogènes subiraient des transformations plus importantes chez les femelles et chez les ruminants. Ainsi pourraient s'expliquer les résultats obtenus par la méthodologie de la toxicité de relais, le complexe formé étant plus difficilement détoxifié dans l'organisme du rat pseudo-consommateur. L'ensemble de ces actions pourrait être enfin synergique. Ajoutons à ces inconvénients le fait que, selon *Boylard* [9], une oophorectomie pratiquée sur des patientes atteintes de cancer du sein fait en général régresser le mal et même le fait disparaître. L'absorption de résidus de DES ou d'Hexœstrol, équivalant à 10  $\mu\text{g}$  d'Œstradiol, pourrait suffire à réveiller les tumeurs endormies ou encore en accroître le risque chez des femmes ménopausiques.

Indirectement, le DES présente une série d'inconvénients que n'ont pas, en toxicité de relais, les mélanges d'hormones naturelles Œstradiol-Progestérone et Œstradiol-Testostérone. Dans le cas de ces mélanges, nous avons vu qu'il n'y a pas de résidus ou que leurs taux sont insignifiants dans les viandes de veaux implantés 70

ou 77 jours avant l'abattage. Il existe cependant des écarts dans l'estimation de ces résidus selon les différentes méthodes employées. On a également vu que les viandes et les abats des animaux contiennent, tout comme leur lait, des hormones à l'état naturel.

En ce qui concerne le Trenbolone, les résidus sont faibles sinon inexistants. Ces résidus ont été évalués par des méthodes chimiques biologiques ainsi que grâce à l'étude de la toxicité de relais qui confirme leur totale innocuité. On sait, par ailleurs, que le Trenbolone est, sur le plan zootechnique, beaucoup plus efficace que le DES. Les premiers essais de *Béranger* [6] en 1968 le montrent. Ces résultats ont été confirmés récemment encore par *Szumowski* et *Grandadam* [53]. Disposant de composés efficaces et non dangereux pour le consommateur, on doit admettre, qu'étant donné les dangers du DES, il a été sage de supprimer son emploi. L'examen de sa toxicité de relais confirme, en les aggravant, par suite des doses actives plus faibles mises en évidence par cette nouvelle méthodologie, les observations directement effectuées tout en soulevant une série de problèmes, pour l'instant difficiles à interpréter et délicats à résoudre, même en utilisant les méthodes les plus sensibles.

Les positions que l'hygiéniste et le toxicologue doivent adopter vis-à-vis de l'utilisation des anabolisants dans la pratique de l'élevage sont les suivantes:

Il convient tout d'abord d'éliminer l'emploi du DES et des composés de la même famille. Nous avons vu qu'on ne manque pas d'anabolisants aussi actifs, sinon plus actifs, pour lui être substitués. Il importe ensuite que les anabolisants ne soient utilisés en élevage que sous un strict contrôle vétérinaire. Telle était, déjà en 1967, l'opinion de *Karg* et celle, plus récente, de *Willemart*. Nous nous rangeons volontiers aux conclusions de ces auteurs. Enfin toute nouvelle substance doit faire l'objet d'une expertise sévère avant sa mise sur le marché.

---

La bibliographie figurera à la fin de la 2<sup>e</sup> partie de ce travail.

## PERSONELLES

### **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter Renk †, Berlin**

Am 23. Dezember 1977 verstarb Prof. W. Renk, ehemals Direktor des Instituts für Veterinär-Pathologie der Freien Universität Berlin. W. Renk, am 14. Februar 1911 in Danzig-Heubude geboren, studierte Tiermedizin in München und Berlin und begann seine Laufbahn als Pathologe in Giessen bei Prof. Krause (1938), wo er mit einer Arbeit über Nierenerkrankungen beim Rehwild promovierte. In der wirtschaftlich schwierigen Zeit nach Kriegsende arbeitete er – zuerst ausschliesslich, dann neben der allmählich wieder in Gang kommenden Institutstätigkeit – in der Giessener Gegend als praktizierender Tierarzt. Diese persönliche Beziehung zur Praxis beeinflusste W. Renk sowohl für seine Lehrtätigkeit wie für seine wissenschaftliche Orientierung nachhaltig. Für seine Studenten und Schüler wusste er die Beziehungen zwischen Wissenschaft und Praxis aufzuzeigen, und eines seiner hauptsächlichen Forschungsgebiete waren die Krankheiten des Euters. Sie haben in dem