



ONT COLLABORÉ A CE TRAVAIL : DRS H. BOURGUIGNON – J.F. BRUYAS – X. BERTHELOT – E. CHOLLET – R. CORDE – P. DAELS – A. DULUARD – B. FERRY – P.M. GADOT – J.Y. GAUCHOT – O. GOBBE – L. MANGOLD – M. VIDAMENT – C. SCICLUNA

L'Essentiel sur

LA CASTRATION IMMUNOLOGIQUE DE L'ÉTALON ET DE LA JUMENT

COMMISSION ELEVAGE ET REPRODUCTION

1 DEFINITION DE LA CASTRATION IMMUNOLOGIQUE

Il s'agit d'une méthode alternative à la castration chirurgicale pour diminuer voire supprimer le comportement sexuel et la capacité reproductrice d'un étalon ou d'une jument. Elle consiste en la vaccination de l'étalon ou de la jument contre le GnRH (Gonadotrophine-Releasing Hormone aussi connu sous le nom de GnRF Gonadotrophine-Releasing Factor). La sécrétion de testostérone chez l'étalon et d'œstradiol et de progestérone chez la jument est sous la dépendance des hormones LH et FSH (produites par l'hypophyse), dont la sécrétion est elle-même contrôlée par GnRH (de l'hypothalamus). En absence de GnRH, les sécrétions de FSH et LH diminuent voire même disparaissent. En conséquence, la sécrétion de testostérone chez l'étalon diminue fortement ou cesse complètement. Chez la jument, en l'absence de sécrétion de FSH et LH, la cyclicité ovarienne est stoppée.

L'inhibition de GnRH peut être obtenue soit par l'utilisation d'antagonistes ou d'agonistes à forte dose de GnRH, soit par vaccination anti-GnRH. Le document présenté ici ne concerne que l'utilisation de la vaccination anti-GnRH sur laquelle des informations cliniques et scientifiques sont disponibles.

Deux produits ont fait l'objet de publications chez le cheval : un vaccin anti-GnRH pour les porcins (IMPROVACND), commercialisé en Europe et dans de nombreux pays, et un vaccin commercialisé et indiqué pour les juments en Australie et en Nouvelle Zélande (EQUITYND). EQUITYND diffère d'IMPROVACND par la composition de l'adjuvant et la dose de d'antigène (analogue synthétique du GnRH conjugué à une protéine)

Un troisième vaccin anti-GnRH (BOPRIVAND) est également commercialisé et indiqué pour les Bovins en Amérique du Sud.

2 INDICATIONS

Ces produits sont utilisés pour la « Castration » immunologique temporaire de l'étalon ou de la jument pour les indications suivantes :

- réduire ou annuler le comportement sexuel
- réduire ou annuler la fertilité
- réduire temporairement la sécrétion de la testostérone dans le cadre d'un protocole de traitement de l'artérite virale chez l'étalon porteur.

3 PROTOCOLE

Les posologies suivantes ont été rapportées dans les différentes publications :

- IMPROVACND : deux injections intramusculaires à un mois d'intervalle (2ml, 400 µg (min. 300 µg) d'analogue GnRH).

Certains praticiens recommandent d'initier un traitement anti-inflammatoire au moment de chaque injection et de continuer ce traitement pendant 2-3 jours et n'injectent qu'une dose de 1 ml d'IMPROVACND.

- EQUITYND : deux injections intramusculaires à un mois d'intervalle (1 ml, 200 µg d'analogue GnRH).

L'utilisation du BOPRIVAND chez le cheval n'a pas été rapportée à ce jour.

L'utilisation réglementaire de ces deux derniers produits est également plus sujette à caution car ces produits ne sont pas commercialisés en Europe.

4 EFFICACITE

Chez l'étalon :

Après 2 injections d'EQUITYND (FERRY 2008), une diminution des paramètres suivants est observée :

- concentration plasmatique de testostérone au 2^e mois (suivant la première injection).
- comportement sexuel au 2^e mois pour la majorité des étalons,
- taille des gonades
- nombre de spermatozoïdes produits
- mobilité et vitalité des spermatozoïdes (et apparition de têtes seules sans flagelle)

Durée d'efficacité : la concentration plasmatique de testostérone reste basse ($\leq 0,3$ ng/ml) et le comportement sexuel est réduit pendant au moins 4 mois.

Chez la jument :

Après 2 injections d'IMPROVACND (IMBODEN 2006) ou d'EQUITY (ELHAY 2007), on observe

- une diminution de la production de progestérone
- une diminution ou cessation complète de l'activité cyclique en 2 mois et demi après la première injection.

- des ovaires qui deviennent petits et inactifs,
 - une diminution du comportement des chaleurs pour la majorité des juments,
 - un pic d'anticorps anti GnRH à 2 mois et demi
- Durée : le comportement sexuel est réduit pendant au moins 6 mois (ELHAY 2007, IMBODEN 2006)

Dans les deux sexes, des doses de rappel supplémentaires peuvent être nécessaires pour obtenir une efficacité prolongée si la poursuite de la castration immunologique est souhaitée.

Tout doit être mis en œuvre pour éviter les auto-injections, car des effets indésirables sur l'homme et la femme pourraient survenir.

5 EFFETS SECONDAIRES – EFFETS INDESIRABLES

Les injections vaccinales d'IMPROVACND s'accompagnent fréquemment de fièvre et d'un œdème local d'intensité variable au site d'injection, pouvant durer quelques jours. Cette réaction locale pourrait être liée à une tolérance variable vis-à-vis de l'excipient (IMBODEN 2006). EQUITYND semble mieux supporté. (ELHAY 2007, JANETT 2009).

6 RETOUR A UNE FONCTION DE REPRODUCTION NORMALE

La durée d'efficacité des vaccins anti-GnRH est variable en fonction des individus et les chances de retour à une fonction sexuelle normale suite à une immunocastration sont parfois incertaines.

Chez l'étalon, après 2 injections d'EQUITYND, les résultats suivants ont été rapportés (VIDAMENT 2010, VIDAMENT & FERRY, non publié) :

- 63% de chances que l'étalon récupère une libido et une fonction sexuelle normale 12 mois après.
- 25% de chances d'avoir un étalon « castré » répondant à un traitement journalier hormonal de stimulation/substitution avec la busérelène, un agoniste de GnRH
- 13% de chances d'avoir un étalon « castré » et ne répondant pas au traitement hormonal avec la busérelène

Chez la jument, le taux de non-retour à une fonction normale de reproduction est estimé à :

- 8% à 44%, 2 ans post-vaccination (après 2 injections d'IMPROVAC (SCHULMAN 2013, IMBODEN 2006))
- 38% à 8 mois, 12% à 9 mois (après 2 injections d'EQUITY (ELHAY 2007, CARD 2007))

Le vaccin EQUITYND n'est pas recommandé pour les juments destinées à la reproduction.

Il faut noter également que la durée d'efficacité suite à des injections de rappel n'a pas été étudiée.

En conclusion, dans la majorité des cas, il se produit un effet similaire à une castration ou à une ovariectomie, dont la durée est extrêmement variable : de 2 -3 mois à plus de 2 ans. Rien ne permet de prévoir ni l'intensité de l'effet ni sa durée. Il est régulièrement constaté qu'après les 2 injections initiales, au moins 10 % des animaux sont sans activité gonadique 9 mois après la vaccination. Les publications et expérimentations portant sur des effectifs réduits, souvent moins de 20 individus, il est nécessaire de rester prudent sur les pourcentages annoncés.

7 ASPECTS JURIDIQUES

7-1 Utilisation Hors AMM Française

L'utilisation de l'IMPROVACND qui dispose d'une AMM française dans l'espèce porcine, peut se faire sous la procédure dite « de la cascade ». L'utilisation de vaccins disponibles à l'étranger ne disposant pas d'AMM en France, nécessite une demande d'autorisation d'importation préalable.

Les règles classiques en matière de rédaction de l'ordonnance et d'information du feuillet

médicamenteux s'appliquent. Malgré le fait que l'IMPROVACND porcine puisse être prescrit dans l'espèce équine grâce à la règle de la cascade, il faut considérer que le principe actif est d'origine biologique, ce qui permet de s'exonérer du délai d'attente forfaitaire de 28 jours.

Il n'est pas nécessaire de compléter le feuillet médicamenteux : l'utilisation du vaccin n'exclut pas l'animal de la filière bouchère et le principe actif n'est pas un principe actif de la liste des « substances essentielles ».

7-2 Notion de Consentement éclairé

L'utilisation d'un produit hors AMM, indiqué pour une autre espèce que le cheval, présentant des effets secondaires et dont la réversibilité des effets est aléatoire d'un cheval à l'autre nécessite une information claire au client. Il est donc fortement conseillé de faire signer un consentement éclairé avant toute mise en œuvre de cette vaccination.

Nous attirons également l'attention des prescripteurs sur le fait que l'immunocastration étant une alternative à la castration chirurgicale, mais réversible dans la majeure partie des cas, il est peut être utile de mentionner cette possibilité thérapeutique dans la notice d'information du consentement éclairé de castration du cheval.

7-3 Immunocastration et Dopage

La castration immunologique entraîne une modification du profil hormonal et par voie de conséquence, une inadéquation temporaire, définitive ou intermédiaire entre le sexe de l'animal et son statut hormonal. En tant que substance agissant sur les systèmes endocrinien et immunitaire le vaccin anti GnRH est une substance prohibée par les Codes des Courses (seuls les vaccins agréés pour la lutte contre les agents infectieux sont autorisés). Son utilisation sur un cheval de course n'est donc pas autorisée. Les sports équestres pourraient appliquer le même raisonnement.

Il est important de mentionner sur l'ordonnance que le prescripteur délivrera lors de l'injection du vaccin, que la mise en œuvre du protocole vaccinal d'immunocastration est considérée par les sociétés-mères et éventuellement par les fédérations des sports équestres comme une pratique incompatible avec la participation aux courses publiques et aux compétitions équestres en France.

Bibliographie :

- Burger, D., Janett, F., Imboden, I., Zientara, S., Timoney, P., Thun, R., 2004. Treatment of an equine arteritis virus-shedding stallion by immunization against GnRH. In, The 15th International Congress on Animal Reproduction, Porto Seguro, Brazil, p. 281.
- Burger, D., Janett, F., Vidament, M., Stump, R., Fortier, G., Imboden, I., Thun, R., 2006. Immunization against GnRH in adult stallions: effects on semen characteristics, behaviour and shedding of equine arteritis virus. Anim Reprod Sci 94, 107-111.
- Card, C., Raz, T., LeHeiget, R., Sibert, G., 2007. GnRH Immunization in mares: ovarian function, return to cycling, and fertility. AAEP Proceedings 53, 576-577.

Elhay, M., Newbold, A., Britton, A., Turley, P., Dowsett, K., Walker, J., 2007. Suppression of behavioural and physiological oestrus in the mare by vaccination against GnRH. Aust Vet J 85, 39-45.

Ferry B., Fortier G., Pronost S., Burger D. Vidament M. Lutte contre l'artérite virale chez l'étalon: dépistage, vaccination et traitement anti-GnRH. Journée de la Recherche Equine, Paris, 34ème journée d'étude, 28 février 2008, 195-204

Fortier, G., Vidament, M., deCraene, F., Ferry, B., Daels, P.F., 2002. The effect of GnRH antagonist on testosterone secretion, spermatogenesis and viral excretion in EVA-virus excreting stallions. Theriogenology 58, 425-427.

Imboden, I., Janett, F., Burger, D., Crowe, M.A., Hassig, M., Thun, R., 2006. Influence of immunization against GnRH on reproductive cyclicity and estrous behavior in the mare. Theriogenology 66, 1866-1875.

Janett, F., Stump, R., Burger, D., Thun, R., 2009. Suppression of testicular function and sexual behavior by vaccination against GnRH (EquityTM) in the adult stallion. Anim Reprod Sci 115, 88-102.

Roser, J.F., 2008. Regulation of testicular function in the stallion: an intricate network of endocrine, paracrine and autocrine systems. Anim Reprod Sci 107, 179-196.

Schulman, M.L., Botha, A.E., Muenscher, S.B., Annandale, C.H., Guthrie, A.J., Bertschinger, H.J., 2013. Reversibility of the effects of GnRH-vaccination used to suppress reproductive function in mares. Equine veterinary journal 45, 111-113.

Stout, T.A.E., Colenbrander, B., 2004. Suppressing reproductive activity in horses using GnRH vaccines, antagonists or agonists. Anim Reprod Sci 82-83, 633-643.

Thompson, D.L., 2000. Immunization against GnRH in male species (comparative aspects). Anim Reprod Sci 2, 459-469.

Vidament M, Ferry B, Laine A.L, Wimmel L, Miszczak F., Burger D., Briant C, Decourt C., Caraty A. L'injection journalière d'un agoniste du GnRH restaure la fonction de reproduction chez des étalons castrés à long terme par une immunisation anti-GnRH. Journée de la Recherche Equine, Paris, 36ème journée d'étude, 4 mars 2010, 71-80.

Wenzinger, B., Kahn, W., Bleul, U., 2010. [The use of a GnRH vaccine in mares and stallions to influence undesirable behavior: a retrospective study of 31 cases]. Schweiz Arch Tierheilkd 152, 373-377.

Journée AVEF 2013 DEAUVILLE



Commission
Elevage et Reproduction